

キシ] - 4-メチル-1H-インダゾール (14 mg, 28%) を得た。

MS : m/z = 260 (M+1)

実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 462 の化合物を合成した。ただし、実施例 456 で得た 5- [(1-アセチルピペリジン-3-イル)

- 5 オキシ] - 1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 462

5- [(1-エチルピペリジン-3-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.89 (3H, t, J=7.2Hz),
1.26-1.48 (2H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.8
10 4-2.05 (3H, m), 2.27 (2H, q, J=4.2Hz), 2.3
3 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.78-2.87 (1
H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=8.
8Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0Hz), 7.96 (1H, s),
12.83 (1H, s).

- 15 実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 463 の化合物を合成した。ただし、実施例 457 で得た 5- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 463

5- [(1-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-イン
20 ダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.98 (3H, t, J=7.1Hz),
1.56-1.70 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.0
3-2.16 (2H, m), 2.30 (2H, q, J=4.2Hz), 2.3
9 (3H, s), 2.62-2.72 (2H, m), 4.08-4.18 (1
25 H, m), 7.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, d, J
=9.2Hz), 8.00 (1H, s), 12.86 (1H, s).

実施例 461 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 464 の化合物を合成した。ただし、実施例 458 で得た 5- [(1-アセチルアゼパン-4-イル) オキシ] - 1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 6 4

5- [(1-エチルアゼパシ-4-イル) オキシ] - 1H-インダゾール

MS : m/z = 260 (M+1)

- 実施例 4 6 1 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 6 5 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 5 9 で得た 5- [(1-アセチルアゼパシ-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

実施例 4 6 5

5- [(1-エチルアゼパシ-4-イル) オキシ] - 4-メチル-1H-インダゾール

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 0.96 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.40-1.57 (1H, m), 1.68-1.85 (3H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.68 (4H, m), 4.34-4.41 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.99 (1H, s), 12.85 (1H, s).

実施例 4 6 1 の方法に準じて行い、以下に示す実施例 4 6 6 の化合物を合成した。ただし、実施例 4 6 0 で得た cis-N-[4-[(4-メチル-1H-インダゾール5-イル) オキシ] シクロヘキシル]アセトアミドを原料に用いて合成した。

20 実施例 4 6 6

cis-N-エチル-4-[(4-メチル-1H-インダゾール5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

MS : m/z = 274 (M+1)

実施例 4 6 7

25 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンスルホネートの合成

(a) 2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼンの合成

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (1.0g, 5.91 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、0℃にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.24 ml, 7.09 mmol)、クロロメトキシメチルエーテル (0.4

94ml, 6.50mmol), 臭化テトラブチルアンモニウム(218mg, 0.591mmol)を加え、1時間後室温に昇温した。15時間後、水(50ml)に移しクロロホルム(50ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼン(1.26g, 100%)を得た。

(b) N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

2-メトキシ-1-(メトキシメトキシ)-4-ニトロベンゼン(1.2g, 5.63mmol)の酢酸エチル(30ml)溶液に、室温にて10%-Pd/C(120mg)を加え水素雰囲気下にした。30分後、セライトろ過し液を減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸エチル(30ml)溶液に、0℃にてピリジン(0.546ml, 6.75mmol)、塩化ビバロイル(0.763ml, 6.19mmol)を加え、室温に昇温した。15時間後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを水(100ml)に移し酢酸エチル(50ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製し、N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(1.48g, 98%)を得た。

(c) N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

N-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド(500mg, 1.87mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、-15℃にて1.59M-n-ブチルリチウム(2.94ml, 4.68mmol)を滴下し、0℃まで徐々に昇温した。2時間後、ヨウ化メチル(0.175ml, 2.81mmol)のテトラヒドロフラン(0.5ml)溶液を滴下し、1時間後室温に昇温した。14時間後、反応溶液を水(50ml)に移し酢酸エチル(30ml×3)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、N-[3-メトキシ-4-（メトキシメトキシ）-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド（424mg, 81%）を得た。

- (d) 4-[（2, 2-ジメチルプロパノイル）アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネートの合成

- N-[3-メトキシ-4-（メトキシメトキシ）-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド（300mg, 1.07mmol）のメタノール（3ml）溶液に、室温において6N-塩酸水溶液（0.355ml, 2.13mmol）を滴下した。18時間後、反応溶液を水（30ml）に移し、酢酸エチル（30ml×2）で抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣のビリジン（3ml）溶液に、0℃にてメタンスルホニルクロリド（0.091ml, 1.17mmol）を加え、60℃に加温した。2.5時間後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣を水（50ml）に移し、酢酸エチル（30ml×2）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-[（2, 2-ジメチルプロパノイル）アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネート（338mg, 100%）を得た。

- (e) 4-（アセチルアミノ）-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネートの合成

- 4-[（2, 2-ジメチルプロパノイル）アミノ]-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンスルホネート（223mg, 0.707mmol）のn-ブタノール（2ml）溶液に、室温にて20%-硫酸水溶液（4ml）を滴下し、100℃に昇温した。14時間後、反応溶液を氷（50ml）に移し、水酸化ナトリウム水溶液でpH=11とした。これを酢酸エチル（50ml×3）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣の酢酸エチル（5ml）溶液に、室温にてビリジン（0.069ml, 0.848mmol）、無水酢酸（0.073ml, 0.778mmol）を加え、60℃に昇温した。2時間後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル→クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製、4-（アセチルアミノ）-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンズルホネート（154 mg, 79%）を得た。

(f) 1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタン

5 スルホネートの合成

4-（アセチルアミノ）-2-メトキシ-3-メチルフェニル メタンズルホネート（150 mg, 0.549 mmol）の酢酸エチル（1.5 ml）溶液に、室温にて無水酢酸（155 μ l, 1.65 mmol）、臭化テトラブチルアンモニウム（8.8 mg, 0.0274 mmol）、酢酸カリウム（108 mg, 1.

10 10 mmol）、亜硝酸イソアミル（0.096 ml, 0.274 mmol）を加えた。8時間後、亜硝酸イソアミル（0.037 ml, 0.713 mmol）を追加した。更に2時間後、水（20 ml）に移し酢酸エチル（20 ml \times 2）

抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で

15 精製し、1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンズルホネート（110 mg, 70%）を得た。

(g) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンズルホネートの合成

1-アセチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンズルホ

20 ネート（100 mg, 0.352 mmol）のテトラヒドロフラン（1.0 ml）、メタノール（1.0 ml）溶液に、室温にて2M-水酸化リチウム水溶液（0.352 ml, 0.704 mmol）を加えた。1時間後、水（10 ml）

に移し酢酸エチル（20 ml \times 2）抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

25 （ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し、4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル メタンズルホネート（80 mg, 94%）を得た。

融点：130~131℃

実施例468

4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オール (1.60g, 0.0119 mol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に、室温にてN-クロロコハク酸イミド (1.59g, 0.0119mol) を加えた。1時間後、40℃に昇温し更に2時間後、50℃とした。5時間後、反応溶液を水 (100ml) に移し、

- 5 酢酸エチル (100ml×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し4-クロロ-1H-インダゾール-5-オール (1.7365g, 86%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.09 (1H, d, J=8.8Hz)、
10 7.33 (1H, d, J=8.8Hz)、7.90 (1H, s)、9.71 (1H, s)、13.10 (1H, s)。

実施例 469

4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

- (a) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル 2-ニトロベンゼンスルホネートの合成
15

実施例 467 の方法に準じて反応を行ない合成した。ただし、実施例 467 (c) で合成したN-[3-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドを原料に用いた。

- (b) 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成
20 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル 2-ニトロベンゼンスルホネート (40mg, 0.115mmol) のN、N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、0℃にて炭酸セシウム (45mg, 0.137mmol)、チオフェノール (24ml, 0.229mmol) を加えた。30分後、反応溶液を水 (20ml) に移し、酢酸エチル (20ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オール (19mg, 100%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.97 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.00 (1H, d, J=8.7Hz), 8.01 (1

H, s), 8.57 (1H, s), 12.81 (1H, s).

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例470の化合物を合成した。ただし、実施例468で合成した4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

5 実施例470

trans-3-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

融点: 142~144℃

- 10 実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例471の化合物を合成した。ただし、実施例468で合成した4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例471

cis-3-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 0.92 (1H, m), 1.17 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.53 (1H, m), 4.16 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, s).

- 20 実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例472の化合物を合成した。ただし、実施例468で合成した4-クロロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例472

trans-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]シクロヘキサンアミン

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.13 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.62 (1H, m), 4.17 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=0.8, 9.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

実施例 473

5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

(a) 4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

2-メトキシ-5-ニトロベンゾトリフルオライド (5.08 g, 23.0 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に 10% Pd-C (50% 含水物, 250 mg) を添加し、室温で常圧の水素雰囲気下 3.5 時間保温撹拌した。セライトろ過した後、減圧濃縮乾固して、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (4.67 g, 100%) を得た。

MS: m/z = 192 (M+1)

10 (b) N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (4.29 g, 22.4 mmol) のジクロロメタン (45.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (6.24 ml, 44.8 mmol) を添加し、氷冷した後、塩化ピバロイル (2.84 g, 23.5 mmol) を 0~5℃ で滴下した。室温まで昇温して 1 時間保温撹拌した。5%-重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分配し、有機相を 5% 食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (6.16 g, 100%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.32 (9H, s), 3.89 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.31 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz).

(c) N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成

N-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (5.90 g, 21.4 mmol) のテトラヒドロフラン (70.0 ml) 溶液を -10~-15℃ に冷却後、1.57 M ノルマループチリチウム / ヘキサン溶液 (33.5 ml, 52.5 mmol) を内温 0℃

以下に保ちながら25分間で滴下した。徐々に20℃まで昇温して3時間保温攪拌した。生成した懸濁液を-35~-40℃に冷却後、ヨードメタン(1.53ml, 24.6mmol)を15分間で滴下した。徐々に-5~0℃まで昇温して1.5時間保温攪拌した。水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を5%食

- 5 塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物(6.23g)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジイソプロピルエーテル=1/1で溶出)で精製し、N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(3.20g, 50%)を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.35 (9H, s), 2.31 (3H, q, $J=2.9\text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, br s), 7.57 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

(d) 4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンの合

- 15 成

N-[4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(3.15g, 10.9mmol)と水酸化カリウム(3.20g, 57.1mmol)をエチレングリコール(31.0ml)中で徐々に160℃まで昇温して20時間保温攪拌した。反応液を水とクロロホルムで分配抽出し、有機相を1N塩酸水溶液で水相抽出し、この水相を2N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルムで再度3回抽出を行っ

20 た。得られた有機相はあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン(1.10g, 49%)を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.25 (3H, q, $J=2.4\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(e) 1-アセチル-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

4-メトキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリン (513 mg, 2.50 mmol) の酢酸エチル (3.0 ml) 溶液に無水酢酸 (377 μ l, 4.00 mmol) を室温で滴下した。固化した反応液に酢酸エチル (4.5 ml) を加え、徐々に 65℃まで昇温して15分間保温撹拌した。生成した反
 5 応液を室温まで冷却後、無水酢酸 (708 μ l, 7.50 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (40.3 mg, 0.125 mmol)、酢酸カリウム (491 mg, 5.00 mmol)、亜硝酸イソペンチル (437 μ l, 3.25 mmol) を順に室温に加え、徐々に 65℃まで昇温して6時間保温撹拌した。冷却後、水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を5%食塩水で洗浄後、無
 10 水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物 (800 mg) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1~6/1で溶出) で精製し、1-アセチル-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (496 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.79 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.24 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

(f) 5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールの合成

1-アセチル-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (493 mg, 1.91 mmol) のメタノール (3.8 ml) とテトラヒドロフラン (3.8 ml) の混合溶液に6N-水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 ml, 23 mmol) を室温で滴下し、さらに室温で5時間保温撹拌した。生成した反応液に12N-塩酸水溶液 (1.5 ml) と1N塩酸水溶液 (約2 ml) を順次滴下してpH8~9にし、有機溶媒を減圧留去した。生じた白色沈殿物を
 25 水で希釈してろ過、水洗し、減圧乾燥して5-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール (400 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.98 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.20 (1H, m).

実施例 474

4- (トリフルオロメチル) -1H-インダゾール-5-オール合成

- 実施例 473 で得た 5-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) -1H-イン
 ダゾール (395 mg, 1.83 mmol) のジクロロメタン (5.0 ml) 懸
 濁溶液を -30 ~ -40 °C に冷却後、1 M 三臭化ほう素/ジクロロメタン溶液
 (3.84 ml, 3.84 mmol) を 5 分間で滴下した。-30 °C から徐々に
 20 °C まで昇温して 5.5 時間保温攪拌した。生成した反応液を 0 ~ 5 °C に冷
 却後、氷水に注入した後、5% 重炭酸ナトリウム水溶液で pH 5 ~ 6 に調整し、
 クロロホルム (不溶物有り)、酢酸エチルで順次抽出した。各有機相をそれぞ
 れ 5% 食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して
 クロロホルム相から原料 5-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) -1H-イ
 ンダゾールメインの粗生成物 (280 mg) を、酢酸エチル相から 4- (トリフ
 ルオロメチル) -1H-インダゾール-5-オールメインの粗生成物 (145
 mg) を得た。後者をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/
 酢酸エチル = 4/1 で溶出) で精製し、4- (トリフルオロメチル) -1H-イ
 ンダゾール-5-オール (95 mg, 26%) を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz),
 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, m), 10,
 23 (1H, s), 13.25 (1H, br s).
 実施例 407 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 475 の化合物
 を合成した。ただし実施例 474 で得た 4- (トリフルオロメチル) -1H-イ
 ンダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 475

- 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (トリフルオロメチル) -1H-イン
 ダゾール
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.57-1.70 (1H, m), 1.85
 -2.20 (5H, m), 2.86-3.12 (4H, m), 4.72
 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.61 (1H,
 d, J=9.1 Hz), 8.16 (1H, m).

実施例 476

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリンの合成

常圧水素雰囲気下、実施例 352 で得た 5- (2-ニトロフェノキシ) -1H-インダゾール (56.7 mg, 0.222 mmol) の酢酸エチル (3 ml)

- 5 とメタノール (3 ml) の混合溶液を室温にて 1.5 時間攪拌した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリン (34.5 mg, 69%) を得た。

MS : m/z = 226 (M+1)

実施例 477

- 10 N- [2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) フェニル] アセトアミドの合成

- 実施例 476 で得た 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) アニリン (34 mg, 0.151 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液中に、室温にて無水酢酸 (0.04 ml) を加えて、これを室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 0
- 15 °C まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン (1 ml) とメタノール (1 ml) との混合溶液中に、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に加えて、クロロホルムで抽出した。
- 20 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより、N- [2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) フェニル] アセトアミド (32 mg, 79%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 2.05 (3H, s), 6.70-6.79 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 9.49 (1H, s), 13.09 (1H, br s).

実施例 478

メチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエートの合成

(a) メチル 2- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエートの合成

- 5-フルオロ-2-ニトロトルエン (1.0 g, 6.45 mmol) とサリチル酸メチルエステル (1.18 g, 7.74 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.16 g, 8.39 mmol) を加え、これを140℃にて1時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1で溶出) にて精製し、メチル 2- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエート (1.88 g, 85%) を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.59 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.70-6.82 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.1, 8.0 Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.1, 7.5, 7.5 Hz), 7.56-7.65 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=1.3, 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz).

(b) メチル 2- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエートの合成

- 20 常圧水素雰囲気下、メチル 2- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ベンゾエート (1.85 g, 6.44 mmol) の酢酸エチル (15 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶液を室温にて5時間攪拌した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、メチル 2- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエート (1.52 g, 92%) を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2.16 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.65-6.82 (3H, m), 6.85 (1H, dd, J=1.1, 8.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.1, 7.7 Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J=1.7, 7.7 Hz).

(c) メチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエートの合成

- メチル 2- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ベンゾエート (500 mg, 1.94 mmol) を水 (5.7 ml) に懸濁させ、これに 0℃ にて濃塩酸 (1.0 ml)、アンモニウム テトラフルオロボレート (693 mg) を加えた。この懸濁液に亜硝酸ナトリウム水溶液 (134 mg/1 ml) を滴下した。これに飽和食塩水を加えた後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた濃青色油状物質をクロロホルム (15 ml) に溶解し、室温にて酢酸カリウム (381 mg, 3.88 mmol) と 18-クラウン-6 (15 mg) を加えた後、2 時間攪拌した。この懸濁液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=70/1) にて精製し、メチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエート (157 mg, 2 工程 30%) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ; 3.85 (3H, s), 6.92 (1H, dd, J=1.0, 8.3 Hz), 7.12-7.28 (3H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz), 8.00 (1H, s)。

20 実施例 479

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸の合成

- 実施例 478 で合成したメチル 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾエート (960 mg, 3.58 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (5 ml) に溶解させ、これに室温にて 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加えた後に、60℃ にて 40 分間攪拌した。反応後、これを 0℃ に冷却し、2N-塩酸水を加えて pH 4 とし、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸 (790 mg, 86%) を得た。

MS : $m/z = 255 (M+1)$

実施例 480

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソブチルベンズアミドの合成

- 5 実施例 479 で合成した 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸 (80.6 mg, 0.317 mmol) とイソブチルアミン (301 mg, 0.412 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させ、これに室温にてジメチルアミン塩酸塩 (72.5 mg, 0.380 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (47.1 mg, 0.349 mmol)、トリエチルアミン (0.09 ml, 0.634 mmol) を加えた後、2.5 時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N-イソブチルベンズアミド (47 mg, 48%) を褐色固体として得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.80 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.60-1.80 (1H, m), 3.06 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.10-7.30 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.22 (1H, br s), 13.1 (1H, br s).
- 20

実施例 481

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) -N, N-ジメチルベンズアミドの合成

- 実施例 479 で合成した 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) 安息香酸 (80.8 mg, 0.318 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (33.7 mg, 0.413 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させ、これに室温にて 1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (72.5 mg, 0.380 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (47.1 mg, 0.349 mmol)、トリエチルアミン
- 25

(0.13 ml, 0.954 mmol)を加えた後、2.5時間攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。

この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、2-

(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミド (55 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.93 (3H, s), 2.89 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.05-7.20 (2H, m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 13.1 (1H, br s)

10 実施例482

3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミドの合成

(a) 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを原料に用いて、実施例479の方法に準じて反応を行ない、3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸を合成した。

(b) 3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミドの合成

3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)安息香酸を原料に用いて、実施例481の方法に準じて反応を行ない、3-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンズアミドを合成した。

MS: $m/z = 282$ ($M+1$)

実施例483

[2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)フェニル]メタノールの合成

25 実施例478で得たメチル 2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)ベンゾエート (95.6 g, 0.36 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させ、これに0℃にて水素化リチウムアルミニウム (44.1 mg, 1.07 mmol) を加え、さらに30分間攪拌した。これに水 (0.3 ml)、2-N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml)、水 (0.9 ml) を順に滴下し、

生じた沈殿物をろ過にて除いた。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮して〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕メタノール（56 mg, 65%）を得た。

- 5 MS : m/z = 241 (M+1)

実施例 484

1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩の合成

(a) 1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N,

- 10 N-ジメチルメタンアミンの合成

実施例 481 で得た 2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）-N, N-ジメチルベンズアミドを原料に用いて、実施例 483 の方法に準じて反応を行ない、1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミンを合成した。

- 15 MS : m/z = 268 (M+1)

(b) 1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N,

N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩の合成

- 1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミンをジエチルエーテル（2 ml）に溶解させ、0℃にて 1 N-
20 塩酸／ジエチルエーテル溶液（0.3 ml）を滴下した。この懸濁液を濃縮して、1-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）フェニル〕-N, N-ジメチルメタンアミン・一塩酸塩（20 mg）を得た。

MS : m/z = 268 (M+1)

実施例 485

- 25 N-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）ベンジル〕-2-メチルプロパン-1-アミン・一塩酸塩の合成

実施例 480 で得た 2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）-N-イソブチルベンズアミドを原料に用いて、実施例 484 の方法に準じて反応を行ない、N-〔2-（1H-インダゾール-5-イルオキシ）ベンジル〕-2-メチルプロ

ロパネー 1-アミン・塩酸塩を合成した。

MS : $m/z = 296 (M+1)$

- 実施例 403 (a) の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 486 の化合物を合成した。ただし、実施例 42 で得た 5- (4-ピペリジニルオキシ) - 1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例 486

5- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾール

MS : $m/z = 260 (M+1)$

- 実施例 140 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 487 の化合物を合成した。ただし、実施例 42 で得た 5- (4-ピペリジニルオキシ) -1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例 487

5- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾールの合成

- 15 MS : $m/z = 232 (M+1)$

実施例 399 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 488 の化合物を合成した。ただし、実施例 486 で得た 5- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾールを原料に用いた。

実施例 488

- 20 5- [(1-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] -1H-インダゾールの合成

MS : $m/z = 246 (M+1)$

実施例 489

- 25 5- { [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾールの合成

実施例 42 で得た 5- (4-ピペリジニルオキシ) -1H-インダゾール (100 mg, 0.460 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液中に、(2-ブロモエチル) メチルエーテル (76.8 mg, 0.552 mmol) 炭酸カリウム (159 mg, 1.15 mmol) を加え、室温にて終

夜攪拌した。次に、反応液を0℃にまで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノールで溶出）で精製することにより、

5 5- { [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾール (52 mg, 41%) を得た。

MS : $m/z = 276$ (M+1)

実施例489の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例490～実施例491の化合物を合成した。

10 実施例490

5- { [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾール

MS : $m/z = 314$ (M+1)

実施例491

15 5- { [1- (シクロブチルメチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} -1H-インダゾール

MS : $m/z = 286$ (M+1)

実施例489の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例492～実施例493の化合物を合成した。ただし、参考例4で得た1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

20

実施例492

2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ニコチノニトリル

MS : $m/z = 237$ (M+1)

実施例493

25 2- (1H-インダゾール-5-イルオキシ) ベンゾニトリル

MS : $m/z = 236$ (M+1)

実施例494

5- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルオキシ) -1H-インダゾールの合成

(a) 8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オール
の合成

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (1. 0
g, 4. 64 mmol) をテトラヒドロフラン (16 ml) に溶解させ、これ
5 に-78℃にて1M-水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (11.
6 ml, 11. 6 mmol) を10分間かけて滴下し、さらに1時間攪拌した。
これに水を滴下し、過剰の反応剤を分解した後、2N-塩酸水と酢酸エチルを加
え、分液した。水層を2N-水酸化ナトリウム水溶液にてpH10以下としてか
ら酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウ
10 ムにて乾燥し、濃縮して8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ
ン-3-オール (886 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1. 50-1. 75 (4H, m), 1.
78-1. 85 (m), 1. 95-2. 20 (6H, m), 3. 14 (2H,
br), 3. 23 (br), 3. 52 (2H, s), 3. 61 (2H,
15 s), 3. 94 (1H, m), 7. 40 (1H, t, $J=4. 3\text{ Hz}$),
7. 18-7. 40 (5H, m) .

(b) tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1]
オクタン-8-カルボキシレート

8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-ノール (740
20 mg, 3. 41 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解させ、これに室温に
てギ酸アンモニウム (740 mg)、10%-パラジウム/炭素 (148 mg)
を加え、2時間還流した。これをろ過した後、ろ液を濃縮し、得られた残さをジ
エチルエーテルに溶解し、これに1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液を過剰量滴
下し、この混合液を濃縮した。これをメタノール (20 ml) に溶解させ、0℃
25 にてジtert-ブチル ジカルボネート (890 mg, 4. 09 mmol)
とトリエチルアミン (1. 0 ml, 6. 82 mmol) を加え、室温にて2時間
攪拌した。反応後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルに
て抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し
tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ

ン-8-カルボキシレート (717mg, 2工程93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.46 (9H, s), 1.47 (s),
1.42-1.74 (4H, m), 1.94 (2H, br), 2.14
(2H, br), 4.14 (2H, br), 4.21 (1H, br).

- 5 (c) 5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルオキシ)-1
H-インダゾールの合成

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オク
ン-8-カルボキシレートを用いて、実施例42の方法に準じて反応を行い、5
-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルオキシ)-1H-インダ
10 ゾールを合成した。

MS: $m/z = 244$ ($M+1$)

実施例495

4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール
-5-カルボキサミドの合成

- 15 (a) 2, 3-ジメチル-4-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネ
ートの合成

2, 3-ジメチル-4-ニトロフェノール (3.0g, 17.9mmol) の
塩化メチレン (60ml) 溶液中に、0℃にて無水トリフルオロメタンスルホネ
ート (3.17ml, 18.8mmol) とトリエチルアミン (2.75ml,
20 19.7mmol) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。次に、反応液を水に注
ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去
して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
ルで溶出) で精製することにより、2, 3-ジメチル-4-ニトロフェニル ト
リフルオロメタンスルホネート (5.32g, 99%)を得た。

- 25 (b) 2, 3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリルの合成

2, 3-ジメチル-4-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネート
(5.20g, 17.4mmol) のテトラヒドロフラン (21ml) 溶液中に、
室温においてシアン化カリウム (2.26g, 34.7mmol) を加えて、脱
気した。テトラキストリフェニルホスフィン (1.00g, 0.865

mmol)を加えて、再び脱気した後に、還流条件下において10時間反応させた。0.5M-硫酸水素カリウム水溶液、次いで水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/クロロホルムで溶出)で
 5 精製することにより、2,3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリル(2.79g, 90.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.26 (3H, s), 2.49 (3H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

10 (c) 4-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリルの合成

2,3-ジメチル-4-ニトロベンゾニトリル(2.73g, 15.5 mmol)のエタノール(94ml)溶液に、室温において二塩化スズ(12.24g, 54.2 mmol)を加えた後に、還流条件下において5時間反応させた。冷却後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した後に、
 15 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。不溶物を濾別した後に、濾液を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、4-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリル(2.12g, 93.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.97 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.79 (2H, br s), 6.53 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

(e) N-(4-シアノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミドの合成

4-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリル(1.32g, 9.03 mmol)の酢酸エチル(10ml)溶液に、室温において無水酢酸(1.36 ml, 14.4 mmol)を加えた後に、還流条件下において4時間反応させた。
 25 反応混合物を冷却後、得られた析出物を濾別し、乾燥後、N-(4-シアノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド(1.39g, 81.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.50 (1H, d, $J=9.0$

H z), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.56 (1H, br s).

(f) 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルの合成

- N-(4-シアノ-2,3-ジメチルフェニル)アセトアミド (1.38 g, 7.33 mmol) の酢酸エチル懸濁液 (15 ml) に、室温において無水酢酸 (2.1 ml, 22.3 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロマイド (118 mg, 0.366 mmol)、酢酸カリウム (1.44 g, 14.7 mmol)、亜硝酸イソアミル (1.3 ml, 9.68 mmol) を加えた後に、還流条件下において7時間反応させた。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/クロロホルムで溶出) で精製することにより、4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (1.24 g, 84.9%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.81 (3H, s), 2.84 (3H, s), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=0.7 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8 Hz).

(g) 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

- 4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル (399 mg, 2.00 mmol) の酢酸懸濁液 (2 ml) に、室温において水 (2 ml) と濃硫酸 (2 ml) を加えた後に、還流条件下において18時間反応させた。反応混合物を氷 (20 g) に注ぎ、沈殿物を濾別後、乾燥し、4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (247 mg, 70.1%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.82 (s, 3H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.1 Hz, 1H).

(h) 4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (225 mg; 1.28

mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.5 ml) 溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン・塩酸塩 (228 mg, 1.66 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml, 3.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (367 mg, 1.91 mmol) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (190 mg, 1.41 mmol) を添加し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。少量の不溶物を濾別後、乾燥することにより、4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (41 mg) を得た。濾液を酢酸エチル及びクロロホルムで抽出し、有機層を合わせた後に、硫酸マグネシウムで脱水した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに懸濁させた。この懸濁液を濾過し、乾燥することにより、4-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (134 mg, 52.7%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.45-1.58 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.84-4.03 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=0.9 Hz, 1H), 13.11 (br, 1H).

実施例495の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例496の化合物を合成した。

実施例496

tert-ブチル-3-{ [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメート

MS : m/z = 373 (M+1)

実施例42 (b) の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例497の化合物を合成した。ただし、実施例496で得た tert-ブチル-3-{ [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル

カルバメートを原料に用いた。

実施例 497

N-(3-アミノシクロヘキシル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS : m/z = 273 (M+1)

実施例 498

6-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

(a) ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸の合成

- 10 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (3.67 g, 18.9 mmol) のメタノール (70 ml) 懸濁液を氷水で冷却し、塩化チオニル (7.0 ml, 96 mmol) を滴下した後、加熱還流して3時間攪拌した。溶液を室温に冷却すると固体が析出した。固体をろ取し、濾上物をメタノール (1回)、ヘキサン (2回) で洗って減圧下乾燥することにより、ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (3.29 g, 78%) を得た。濾液より溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加えて酢酸エチル (2回) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、さらに、ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (0.916 g, 22%、total >99%) を得た。

(b) 4-(メトキシカルボニル)-2, 5-ジメチル安息香酸の合成

- 20 ジメチル 2, 5-ジメチルテレフタル酸 (3.95 g, 17.8 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液にメタノール (20 ml) を加えて水浴で冷却し、2N-水酸化リチウム水溶液 (9.8 ml, 19.6 mmol) をゆっくり加えて3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残液に1N-塩酸を加えて pH 1~2 として酢酸エチル (x3) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、4-(メトキシカルボニル)-2, 5-ジメチル安息香酸 (2.77 g, 75%) を得た。

(c) メチル 4-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ-2, 5-ジメチル安息香酸の合成

実施例 4 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、4- (メトキシカルボニル) -2, 5-ジメチル安息香酸を原料に用いた。

(d) メチル 4-アミノ-2, 5-ジメチル安息香酸・一塩酸塩の合成

実施例 4 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

5 4- (メトキシカルボニル) -2, 5-ジメチル安息香酸を原料に用いた。

(e) メチル 4- (アセチルアミノ) -2, 5-ジメチル安息香酸の合成

メチル 4-アミノ-2, 5-ジメチル安息香酸・一塩酸塩 (0.600 g, 2.78 mmol) のジクロロメタン (8 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (1.16 ml, 8.32 mmol) を加えて氷水で冷却し、塩化アセチル (0.263 g, 3.35 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を滴下した。室温として 3 時間攪拌したのち、さらに塩化アセチル (0.262 g, 3.34 mmol) を加えて 1.5 時間攪拌した。飽和重曹水に加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、メチル 4- (アセチルアミノ) -2, 5-ジメチル安息香酸 (0.685 g, 99%) を得た。

(f) メチル 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

メチル 4- (アセチルアミノ) -2, 5-ジメチル安息香酸 (0.661 g, 2.99 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に無水酢酸 (0.85 ml, 9.01 mmol)、臭化 n-ブチルアンモニウム (0.0502 g, 0.156 mmol)、酢酸カリウム (0.587 g, 5.98 mmol) を加えた後、亜硝酸イソアミル (0.458 g, 3.91 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液を加え、加熱還流して 8 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1) で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下乾燥することにより、メチル 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.0731 g, 11%) を得た。

(g) 6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

メチル 1-アセチル-6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸
(0.0731 g, 0.315 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液
に、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.63 ml, 1.3 mmol) を加えて、
加熱還流して3時間攪拌した後、2N-水酸化リチウム水溶液 (0.63 ml,
5 1.3 mmol) を加えてさらに3時間攪拌した。溶液を水で希釈してジエチル
エーテルで洗浄し、水層に1N-塩酸を加えてpH 1~2として固体を析出した。
析出した固体を濾取し、濾上物を水で流して減圧下乾燥することにより、6-メ
チル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.0514 g, 93%) を得た。

(h) 6-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-イン
10 ダゾール-5-カルボキサミドの合成

6-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (0.0437 g, 0.2
48 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、テトラヒド
ロ-2H-ピラン-4-イルアミン・塩酸塩 (0.0402 g, 0.292
mmol)、トリエチルアミン (0.07 ml, 0.5 mmol)、1-ヒドロキ
15 シベンズトリアゾール (0.0460 g, 0.340 mmol)、1-エチル-3-
-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.0606
g, 0.316 mmol) を加えて終夜攪拌した。飽和重曹水を加えてクロロホル
ム(x 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去してトル
エン(3回) で置換することにより固体を析出した。得られた固体を酢酸エチルに
20 懸濁して攪拌洗浄し、濾取、減圧下乾燥することにより6-メチル-N-テトラ
ヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
(0.0587 g, 91%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.46-1.58 (2H, m) ,
1.75-1.82 (2H, m) , 2.44 (3H, s) , 3.39 (2H,
25 t d, J=1.9, 11.6 Hz) , 3.83-3.90 (2H, m) , 3.
91-4.02 (1H, m) , 7.35 (1H, m) , 7.73 (1H,
s) , 8.06 (1H, s) , 8.23 (1H, d, J=7.7 Hz) ,
13.01 (1H, br) .

N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-
 -メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-
 5-アミンの合成

- (a) (5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-イ
 5 インダゾール-4-イル) 酢酸エチルの合成

実施例317(d)で得た5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-
 -イル-1H-インダゾール(1.85 g, 7.48 mmol)およびクロロ酢
 酸エチル(960 μ l, 9.01 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)
 溶液にtert-ブトキシカリウム(2.02 g, 18.0 mmol)のテトラヒ
 10 ドロフラン(20 ml)溶液を-40℃にて15分かけて滴下し、-40℃にて
 1時間攪拌した。1N-塩酸を注ぎ反応を停止し、酢酸エチルにて抽出し、飽和
 食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより
 粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル
 =4/1で溶出)で精製し、(5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-
 15 2-イル-1H-インダゾール-4-イル) 酢酸エチル(1.93 g, 78%)
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$),
 1.74 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.51 (1H, m),
 3.77 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.$
 20 1 Hz), 4.35 (2H, s), 5.76 (1H, dd, $J=2.6, 8.$
 8 Hz), 7.63 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, J
 $=8.0\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s).

(b) 4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル
 -1H-インダゾールの合成

- 25 (5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾ
 -ール-4-イル) 酢酸エチル(1.92 g, 5.76 mmol)のジオキサン(2
 0 ml)溶液に1N-水酸化ナトリウム水溶液(8.64 ml, 8.64
 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エ
 チル、1N-塩酸を加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸

ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、（5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-4-イル）酢酸を得た。ここにN、N-ジメチルホルムアミド（20ml）、炭酸カリウム（800mg, 5.79mmol）を順次加え、50℃にて30分撈拌した。水、酢酸エチル、トルエン、1N-塩酸を加え、酢酸エチル/トルエン=1/1にて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール（1.39g, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.74 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.78 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.74 (1H, dd, $J=2.7, 9.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.23 (1H, s).

(c) 4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

4-メチル-5-ニトロ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール（1.06g, 4.06mmol）のエタノール（20ml）溶液に10%Pd-C（200mg）、ギ酸アンモニウム（1.28g, 20.3mmol）を加え、1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除去した後、水、酢酸エチル、飽和重曹水を加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン（955mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.74 (3H, m), 2.11 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53 (1H, m), 3.51 (2H, br), 3.72 (1H, m), 4.01 (1H, m), 5.63 (1H, dd, $J=2.7, 9.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.90 (1H, s).

(d) N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イ

ル) -4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (400 mg, 1.73 mmol)、8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (410 mg, 1.90 mmol) の
 1, 2-ジクロロエタン (5 ml) 懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (477 mg, 2.25 mmol)、酢酸 (99 μ l, 1.73 mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。反応液を飽和重曹水へあけた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/2 で溶出) にて精製し、N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (283 mg, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.62-1.85 (7H, m), 1.99-2.23 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.23 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.73 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.63 (1H, dd, $J=2.6, 9.6\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.25-7.45 (6H, m), 7.91 (1H, s).

20 実施例500

N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -4-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例499で得たN- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -4-メチル-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (273 mg, 0.634 mmol) のジクロロメタン (9 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を順次加えて室温で30分攪拌した。その後トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えさらに30分間攪拌後、飽和重曹水へあけクロロホルムにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィ (200 x

200 x 0.5 mm 6枚、クロロホルム/メタノール=6/1で展開)にて精製し、N-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(142 mg, 65%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.72 (2H, m), 1.99-2.23 (6H, m), 2.33 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.69 (1H, s), 4.06 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.17-7.40 (6H, m), 7.90 (1H, s), 12.57 (1H, s).

10 実施例501

N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 実施例500で得たN-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(130 mg, 15 0.375 mmol)のエタノール(10 ml)溶液に、10% Pd-C (26 mg)、ギ酸アンモニウム(118 mg, 1.87 mmol)を順次加えて1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル/アンモニア水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(84 mg, 88%)を得た。

MS: $m/z = 25$ ($M+1$)

実施例502

- N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例501で得たN-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン(74 mg, 0.289 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に、炭酸カリウム(122 mg, 0.883 mmol)、n-プロピルブロミド(40 μ l, 0.4

40 mmol) を順次加えて室温で15時間攪拌した。ろ過により固形分を除いた後にトルエン共沸により減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/1/5)。

次いで分取薄層クロマトグラフィ (200x200x0.5mm 2枚、クロロ

- ホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/5で展開) にて精製し、N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) -4-メチル-1H-インダゾール-5-アミン (36 mg, 42%) を得た。

MS: m/z = 299 (M+1)

実施例 503

- 10 1-(メチルスルホニル) -N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) 1-(メチルスルホニル) -5-ニトロ-1H-インダゾールの合成

5-ニトロインダゾール (979 mg, 6.00 mmol)、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 懸濁液に、

- 15 0°Cでメタンスルホニルクロリド (887 μ l, 7.20 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。メタンスルホニルクロリド (222 μ l, 1.80

mmol) を追加した後に更に1時間攪拌した。飽和重曹水に注ぎ反応を停止し、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。メタノール洗浄にて精製することにより、1-(メチルス

- 20 ルホニル) -5-ニトロ-1H-インダゾール (1.16 g, 80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.41 (3H, s), 8.23 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.45 (1H, dd, J=2.2, 9.4 Hz), 8.47 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=2.2 Hz)。

(b) 1-(メチルスルホニル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 25 1-(メチルスルホニル) -5-ニトロ-1H-インダゾール (1.00 g, 4.15 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に、10% Pd-C (100 mg)、ギ酸アンモニウム (1.57 g, 24.9 mmol) を順次加えて1時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル/水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム

にて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、1-(メチルスルホニル)-1
H-インダゾール-5-アミン (425mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.27 (3H, s), 5.26 (2H,
br), 6.86 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, J
5 =2.0, 9.0Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.32
(1H, s) .

(c) 1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ
[3.2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

1-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-アミン (163mg,
10 0.772mmol)、8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オク
タン-3-オン (150mg, 0.924mmol) のメタノール (3ml) 溶液
に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (242mg, 3.85mmol)、酢酸
(220 μ l, 3.84mmol) を順次加えて室温で4日間攪拌した。1N-水
酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄
15 し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1)、分取薄層クロマトグラ
フィ (200x200x0.5mm 2枚、クロロホルム/メタノール=4/1
で展開)、およびLC/MSによる分取 (0.05%トリフルオロ酢酸含有水-
0.035%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル 10%-100%グラジエ
20 ント、分取後アンモニア水/酢酸エチルで有機層抽出) にて順次精製すること
により、1-(メチルスルホニル)-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.
2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン (8mg, 3
%) を得た。

MS: $m/z=363$ ($M+1$)

25 実施例504

3-プロモ-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3
-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) 3-プロモ-5-ニトロ-1H-インダゾールの合成

5-ニトロ-1H-インダゾール (3.26g, 20.0mmol)、ジオキサ

ン (60 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) の混合溶液に臭素 (0.75 ml, 14.6 mmol) の 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を 0℃ にて滴下し、0℃ にて 30 分、室温にて 3.5 時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液を固体が析出してくるまで注ぎ反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルに懸濁させた後、0.1 N-水酸化ナトリウム水溶液にて抽出した。6 回抽出後水層を合わせ、塩酸にて酸性にした後に酢酸エチルにて再抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより 3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (0.93 g, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 7.79 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.26 (1H, dd, $J=2.2, 9.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 14.03 (1H, br).

(b) 3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミンの合成

15 3-ブロモ-5-ニトロ-1H-インダゾール (181 mg, 0.748 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、二塩化スズ・二水和物 (846 mg, 3.75 mmol) を加えて 70℃ にて 1.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルを加えセライトろ過により不溶物を除去した。酢酸エチル/トルエンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより 3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミン (110 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 5.01 (2H, br), 6.53 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.1, 8.9\text{ Hz}$), 12.90 (1H, br).

25 (c) 3-ブロモ-N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

3-ブロモ-1H-インダゾール-5-アミン (106 mg, 0.500 mmol)、8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン (100 mg, 0.598 mmol) のジクロロエタン (3 ml) 懸濁液に、

- トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg, 0.750 mmol)、酢酸 (29 μ l, 0.507 mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。アンモニア水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/10/5) および分取薄層クロマトグラフィ (200 x 200 x 0.5 mm、クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/5で展開) にて精製し、3-プロモ-N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (2 mg, 1%) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ; 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.53 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.09-2.22 (4H, m), 2.49 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.51 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=2.2, 8.9\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$).
- 15 実施例505
- N- (1H-インダゾール-5-イル) -N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) メタンスルホンアミドの合成
- (a) N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成
- 20 実施例317 (e) で得た1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (335 mg, 1.54 mmol)、8-プロピル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オン (300 mg, 1.85 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (484 mg, 7.70 mmol)、酢酸 (440 μ l, 7.68 mmol) を順次加えて室温で1日間攪拌した。アンモニア水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/1/5) にて精製することによりN- (8-プロピル-8-ア

ザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (413mg, 73%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.03 (3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.89 (6H, m), 2.02-2.63 (8H, m), 2.70-2.85 (4H, m), 3.70-3.83 (4H, m), 4.01 (1H, m), 5.65 (1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.88 (1H, s).

(b) N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホンアミドの合成

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-アミン (37mg, 0.100mmol) のピリジン (1ml) 溶液にメタンスルホニルクロリド (0.10ml, 1.29mmol) を加えて室温で3日間攪拌した。

飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー (200x200x0.5mm, 2枚、クロロホルム/メタノール=20/1で展開) にて精製し、N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホンアミド (20mg, 44%) を得た。

MS: m/z = 447 (M+1)

(c) N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

N-(8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -N-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル) -メタンスルホンアミド (19mg, 0.0425mmol) のジクロロメタン (0.8ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2ml) を加えて室温で1.5時間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩

水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー（200 x 200 x 0.5 mm、クロロホルム/メタノール=9/1で展開）にて精製し、N-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）メタンスルホン

- 5 アミド（6 mg, 40%）を得た。

MS : m/z = 363 (M+1)

実施例506

N-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアセトアミドの合成

- 10 (a) N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）-N-（1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル）-アセトアミドの合成

実施例505（a）で得たN-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-

- 15 インダゾール-5-アミン（37 mg, 0.100 mmol）のピリジン（1 ml）溶液に、無水酢酸（0.50 ml）を加えて室温で17時間攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。分取薄層クロマトグラフィー（200 x 200 x 0.5 mm、2枚、クロロホルム/メタノール=6/1で展開）
20 にて精製し、N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）-N-（1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル）-アセトアミド（35 mg, 85%）を得た。

MS : m/z = 411 (M+1)

- (b) N-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）アセトアミドの合成

N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）-N-（1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル）-アセトアミド（35 mg, 0.0853 mmol）のジクロロメタン（0.8 ml）溶液にトリフルオロ酢酸（0.2 ml）を加えて室温で1.5時間

攪拌した。飽和重曹水に反応液をあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することによりN-（1H-インダゾール-5-イル）-N-（8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル）アセトアミド（18mg, 64%）を得た。

5 MS : m/z = 327 (M+1)

実施例507

2-（1H-インダゾール-5-イルアミノ）ベンズアミドの合成

2-（1H-インダゾール-5-イルアミノ）安息香酸（80.0mg, 0.316mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.5ml）溶液に28% 10 -アンモニア水溶液（57.6mg, 0.948mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（58mg, 0.379mmol）、及び1-[3-（ジメチルアミノ）プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩（73mg, 0.379mmol）を順次加え室温で20時間攪拌した。反応液に5%重炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、酢酸エチル/トルエン/テトラヒドロフラン（2/15 2/1）で抽出し、有機相を5%重炭酸ナトリウム水溶液と5%-食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた組成物（75mg）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=50/1~20/1で溶出）で精製し、2-（1H-インダゾール-5-イルアミノ）ベンズアミド（66mg, 83%）を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 6.71 (1H, t-like, J=7.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.60 (1H, br s) .

実施例507の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例508~実施例 25 513の化合物を合成した。

実施例508

2-（1H-インダゾール-5-イルアミノ）-N-メチルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 3.01 (3H, d, J=5.0 Hz), 6.17 (1H, br s), 6.72 (1H, dt-like, J=1.3,

8. 1 Hz), 7. 14 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4 Hz), 7. 2
 2 (1H, dt-like, J=1. 3, 8. 4 Hz), 7. 28 (1H,
 dd, J=1. 8, 8. 8 Hz), 7. 40 (1H, dd, J=1. 5, 7. 9
 Hz), 7. 46 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 58 (1H, d, J=
 5 1. 8 Hz), 8. 00 (1H, d, J=0. 92 Hz), 9. 38 (1H,
 br s), 10. 08 (1H, br s).

実施例509

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-N-イソブチルベンズアミド
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0. 99 (6H, d, J=6. 6 Hz),
 10 1. 92 (1H, m), 3. 28 (2H, t-like, J=6. 4 Hz),
 6. 33 (1H, br t), 6. 72 (1H, dt-like, J=1.
 3, 8. 3 Hz), 7. 14 (1H, dd, J=1. 1, 8. 4 Hz), 7.
 20-7. 27 (2H, m), 7. 41-7. 47 (2H, m), 7. 56
 (1H, d, J=1. 8 Hz), 8. 01 (1H, d, J=0. 7 Hz), 9.
 15 33 (1H, br s), 10. 73 (1H, br s).

実施例510

2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-N-(2, 2, 2-トリフルオ
 ロエチル)ベンズアミド
¹H-NMR (CDCl₃) δ; 4. 07-4. 18 (2H, m), 6. 4
 20 4 (1H, m), 6. 75 (1H, t-like, J=7. 5 Hz), 7.
 11 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 25-7. 30 (2H, m), 7.
 45-7. 50 (2H, m), 7. 58 (1H, d, J=1. 3 Hz), 8. 0
 2 (1H, s), 9. 27 (1H, br s), 10. 13 (1H, br
 s).

25 実施例511

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(1H-インダゾール-5-イル
 アミノ)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 2. 29 (6H, s), 2. 54 (2H,
 t, J=5. 9 Hz), 3. 51 (2H, m), 6. 73 (1H, t-

like, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.88 (1H, bm), 7.13 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{ Hz}$), 7.44-7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 9.48 (1H, br s).

実施例512

N-[2-(モルフォリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 3.70 (8H, m), 6.82 (1H, dt-like, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.15-7.21 (4H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s), 10.94 (1H, br s).

実施例513

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.57-1.61 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (1H, m), 6.04 (1H, bd, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dt-like, $J=1.1, 8.1\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.1, 8.4\text{ Hz}$), 7.21-7.33 (7H, m), 7.39 (1H, dd, $J=1.3, 7.9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=0.92\text{ Hz}$), 9.35 (1H, br s).

実施例148の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例514の化合物を合成した。ただし、原料として実施例513で合成したN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ベンズアミドを用いた。

実施例514

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N-ピペリジシン-4-イルベン
ズアミド

¹H-NMR (CDC1₃) δ; 1.39-1.52 (2H, m), 2.0
5-2.09 (2H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.12-
5 3.16 (2H, m), 4.01-4.11 (1H, m), 6.08 (1H,
bd, J=7.7 Hz), 6.73 (1H, t-like, J=7.4 Hz),
7.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.22-7.29 (2H, m),
7.41 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J=9.0 Hz),
7.57 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.36 (1H,
10 br s).

実施例515

N- {2- [(4-ベンジルピペラジシン-1-イル) カルボニル] フェニル} -
1H-インダゾール-5-アミンの合成

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸 (102 mg, 0.4
15 02 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に1-ベン
ジルピペラジシン (210 μl, 1.21 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリ
アゾール (74 mg, 0.484 mmol), 1-エチル-3- (3-ジメチル
アミノプロピル) -カルボジイミド・塩酸塩 (94 mg, 0.490 mmol)
を順次加えて室温で21時間攪拌した。2N-水酸化ナトリウム水溶液 (10
20 ml) に溶解後、酢酸エチル/トルエン/テトラヒドロフラン (2/2/1、1
0 ml) で2回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減
圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ
ロホルム/メタノール=100/3で溶出) で精製し、N- {2- [(4-ベン
ジルピペラジシン-1-イル) カルボニル] フェニル} -1H-インダゾール-5
25 -アミン (162 mg, 100%) を得た。

MS: m/z = 412 (M+1)

実施例515の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例516～実施例
519の化合物を合成した。

実施例516

N- (2-ヒドロキシエチル) -2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ)
ベンズアミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 3.31 (2H, m), 3.51 (2H,
m), 4.72 (1H, m), 6.72 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.
5 05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.0 Hz),
7.24 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.51 (2H, m), 7.65 (1
H, d, J=7.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.44 (1H, br),
9.67 (1H, s), 12.98 (1H, s).

実施例 517

10 1- [2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) ベンゾイル] ピペリジノー
4-オール

MS : m/z = 337 (M+1)

実施例 518

N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -2- (1H-インダゾール-5-イル
15 アミノ) ベンズアミド

¹H-NMR (CD₃OD) δ ; 3.50-3.86 (8H, m), 6.87
(1H, t, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.
19-7.27 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.91 (1
H, s).

20 実施例 519

トランス-N- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (1H-インダゾール
-5-イルアミノ) ベンズアミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.18-1.46 (4H, m), 2.
26 (4H, m), 3.39 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.5
25 5 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.2 Hz),
7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.5 Hz),
7.24 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.49 (1H, s), 7.51 (1
H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.96
(1H, s), 8.24 (1H, d, J=7.7 Hz), 9.60 (1H,

s), 12.98 (1H, s).

実施例 520

N-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミンの合成

- 5 実施例 515 で得た N-[2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]-1H-インダゾール-5-アミン (127 mg, 0.309 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に 10% Pd-C (20 mg)、ギ酸アンモニウム (98 mg, 1.55 mmol) を加えて 2 時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除去した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、N-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-インダゾール-5-アミン (56 mg, 57%) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 2.61 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.84 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.36 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, s), 12.89 (1H, s).

実施例 521

4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)安息香酸の合成

- 20 (a) 4-{1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ}安息香酸 tert-ブチルの合成

- 窒素置換した二口フラスコ内に、tert-ブチル 4-プロモ安息香酸 (257 mg, 1.00 mmol)、トルエン (2 ml)、18-クラウン-6 (380 mg, 1.40 mmol)、実施例 317 (e) で得た 1-(2-テトラヒドロピラニル)-1H-インダゾール-5-アミン (261 mg, 1.23 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (135 mg, 1.40 mmol) を順次加えた。再度窒素置換後にトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0) (52 mg, 0.050 mmol)、(S)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (94 mg, 0.

15 151mmol)を加えた。三度窒素置換後に80℃で8時間攪拌した。ジエチルエーテルにて希釈し、セライトろ過により固形物を除去した後、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1で溶出）にて精製し、4- {1- (2-テトラヒドロピラニル) -1H-インダゾール-5-イルアミノ} 安息香酸 tert-ブチル (218mg, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.57 (9H, s), 1.73 (3H, m), 2.11 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.03 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J=2.5, 9.5$ 10 Hz), 5.97 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96 (1H, s).

(b) 4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸の合成

4- {1- (2-テトラヒドロピラニル) -1H-インダゾール-5-イルアミノ} 安息香酸 tert-ブチル (205mg, 0.521mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) にトリフルオロ酢酸 (5ml) を加えて室温にて3時間攪拌した。飽和重曹水／酢酸エチルに滴下した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。少量のメタノールを含むクロロホルムを加えて洗浄後、ろ取る事により 4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸 (46mg, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 6.92 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.59 (1H, s).

25 実施例521の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例522の化合物を合成した。

実施例522

3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 7.14-7.18 (2H, m), 7.

2.8 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m),
7.95 (1H, s), 8.19 (1H, s).

実施例 5 2 3

N- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) -1H-
5 インダゾール-5-アミンの合成

(a) 1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オンの合成
(CVA-3878)

テトラヒドロチオピラン-4-オン (0.500 g, 4.30 mmol) の酢酸
エチル (5 ml) 溶液にメタクロロ過安息香酸 (1.859 g, 10.8
10 mmol) の酢酸エチル (13 ml) 溶液を、発熱で還流しない程度の速度で滴
下して終夜攪拌した。溶液を氷浴で冷却し、析出した固体を濾取、濾上物を冷却
した酢酸エチルで流したのち、減圧下にて乾燥することにより、1, 1-ジオキ
シドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン (0.430 g, 67%) を得
た。

15 (b) N- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)
-1H-インダゾール-5-アミンの合成 (CVA-3879)

1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オン (0.400
g, 2.70 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、5-アミノ
インダゾール (0.360 g, 2.70 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素
20 ナトリウム (0.801 g, 3.78 mmol) を加えて水浴で冷却し、酢酸 (0.
16 ml, 2.8 mmol) を加えて終夜攪拌した。飽和重曹水を加えて、析出
した固体を濾取、濾上物を水で洗浄した。濾上物をメタノールに懸濁して50℃
で攪拌洗浄し、室温に冷却して濾取し、濾上物をジエチルエーテルで2回洗浄し
たのち、減圧下にて乾燥することにより、N- (1, 1-ジオキシドテトラヒド
25 ロー-2H-チオピラン-4-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (0.3
55 g, 50%) を得た。

融点: 254~256℃

実施例 5 2 4

N- (1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) -1H-イン

ダゾール-5-アミンの合成

実施例 5 2 3 における、メタノール洗浄後の濾液より溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール＝10/1で溶出）で精製することにより、N-（1-オキシデトトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）-1H-インダゾール-5-アミン（0.0648 g, 10%）を得た。

融点：220～222℃

実施例 5 2 5

N-（8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクト-3-イル）-1H-インダゾール-5-アミンの合成

ヨウ素（0.488 g, 1.92 mmol）のヘキサメチルジシラン（0.560 g, 3.83 mmol）溶液を110℃に加熱し、紫色溶液が無色になるまで攪拌した。室温に冷却し、実施例 1 4 で得た3-（1H-インダゾール-5-イルアミノ）-8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-カルボン酸エチル（0.200 g, 0.637 mmol）の1,2-ジクロロエタン（6 ml）溶液を加え、50℃に加熱して7時間攪拌した。室温に冷却してメタノールを加えてクエンチした後溶媒を減圧留去し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた。溶媒を減圧留去して乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/30%-アンモニア水＝100/10/1で溶出）で精製することにより、N-（8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクト-3-イル）-1H-インダゾール-5-アミン（0.0893 g, 58%）を得た。

融点：236～238℃

実施例 5 2 6

N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

5-アミノ-1H-インダゾール（40 mg, 0.300 mmol）の1,2-ジクロロエタン（1 ml）溶液にアセトン（25 μ l, 0.340 mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（83 mg, 0.392 mmol）、酢酸（18 μ l, 0.314 mmol）を順次加えて室温で20時間攪拌した。飽和重曹水（4 ml）にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出した。減圧下溶媒を

留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／2で溶出）で精製し、N-イソプロピル-1H-インダゾール-5-アミン（40mg, 76%）を得た。

MS : $m/z = 176$ (M+1)

- 5 実施例526の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例527～実施例541の化合物を合成した。

実施例527

N-シクロブチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 188$ (M+1)

- 10 実施例528

N-シクロペンチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 202$ (M+1)

実施例529

N-シクロヘプチル-1H-インダゾール-5-アミン

- 15 MS : $m/z = 230$ (M+1)

実施例530

N-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 244$ (M+1)

実施例531

- 20 N-(2-メトキシシクロヘキシル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 246$ (M+1)

実施例532

N-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-5-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

- 25 MS : $m/z = 248$ (M+1)

実施例533

tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)シクロヘキシルカルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.10-1.30 (4H, m), 1.

- 3.7 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.23 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (1H, s), 12.54 (1H, s).

実施例 534

N, N-ジシクロペンチル-1H-インダゾール-5-アミン

MS: m/z = 270 (M+1)

実施例 535

- 10 N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: m/z = 307 (M+1)

実施例 536

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

- 15 MS: m/z = 243 (M+1)

実施例 537

N-(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: m/z = 273 (M+1)

- 20 実施例 538

N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: m/z = 271 (M+1)

実施例 539

- 25 N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン

MS: m/z = 257 (M+1)

実施例 540

3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-メチル-8-アザビシクロ

[3. 2. 1] オクタン-6-オール

MS : $m/z = 273 (M+1)$

実施例 5 4 1

エチル 3- [(1H-インダゾール-5-イルアミノ) メチル] -8-アザビ

5 シクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルバメート

MS : $m/z = 329 (M+1)$

実施例 5 4 2

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) プロパン-1, 3-ジオールの合
成

- 10 実施例 5 3 2 で得た N- (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イル)
-1H-インダゾール-5-アミン (23 mg, 0.0930 mmol) の
テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に 1N-塩酸 (1 ml) を加えて室温で 1.
5 時間攪拌した。飽和重曹水にて反応を停止し、酢酸エチルにて抽出することにより、
2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) プロパン-1, 3-ジオ-
15 ル (1.6 mg, 84%) を得た。

MS : $m/z = 208 (M+1)$

実施例 5 4 3

2- (1H-インダゾール-5-イル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン・ニ
トリフルオロ酢酸塩の合成

- 20 実施例 5 3 3 で得た tert-ブチル 4- (1H-インダゾール-5-イル
アミノ) シクロヘキシルカルバメート (25 mg, 0.0757 mmol) のジ
クロロメタン (1 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて室温で 4 時
間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル洗浄、ろ過することにより、
2- (1H-インダゾール-5-イル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン・ニ
25 トリフルオロ酢酸塩 (3.2 mg, 91%) を得た。

MS : $m/z = 231 (M+1)$

実施例 5 4 4

N-ピペリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 5 3 5 で得た N- (1-ベンジルピペリジン-3-イル) -1H-イン

ダゾール-5-アミン (463 mg, 1.51 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、10% Pd-C (50 mg)、ギ酸アンモニウム (952 mg, 15.1 mmol) を順次加えて2時間加熱還流した。セライトろ過にて固形物を除き、減圧下溶媒を留去した。クロロホルム/アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することによりN-ピペリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-アミン (241 mg, 74%) を得た。

MS: m/z = 217 (M+1)

実施例545

- 10 N-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

ヘキサメチルジシラン (864 mg, 5.90 mmol) にヨウ素 (599 mg, 2.36 mmol) を加えて攪拌しながら70℃まで過熱した。激しく反応後溶液の色がほぼ無くなった頃室温に戻し、実施例541で得たエチル 3-

- 15 [(1H-インダゾール-5-イルアミノ) メチル] -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルバメート (386 mg, 1.18 mmol) のジクロロエタン (8 ml) 溶液を加えて、50℃にて5時間攪拌した。氷冷下、メタノール (4 ml) を加えて反応を停止した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルム/アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、N-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル) -1H-インダゾール-5-アミン (258 mg, 85%) を得た。

MS: m/z = 257 (M+1)

実施例546

- 25 N-(8-(2-フェノキシエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例525で得たN-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (30 mg, 0.124 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液に炭酸カリウム (52 mg, 0.376

- mmol)、2-フェノキシエチルブロミド(38mg, 0.189mmol)を順次加えて室温で20時間攪拌した。ろ過にて固形物を除去し、トルエンと共沸させることにより減圧下ジメチルホルムアミドを留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=20/1/1で溶出)で精製し、N-(8-(2-フェノキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン(40mg, 89%)を得た。
- MS: m/z = 377 (M+1)

- 実施例546の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例547~実施例567の化合物を合成した。

実施例547

- N-(8-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン
- MS: m/z = 285 (M+1)

15 実施例548

- N-(8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン
- MS: m/z = 285 (M+1)

実施例549

- 20 N-(8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1H-インダゾール-5-アミン
- MS: m/z = 299 (M+1)

実施例550

- N-[8-(シクロブチルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-1H-インダゾール-5-アミン
- 25 MS: m/z = 311 (M+1)

実施例551

- N-[8-(シクロヘキシルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 339$ (M+1)

実施例 552

N- [8- (2-フェニルエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

5 MS : $m/z = 347$ (M+1)

実施例 553

2- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] エタノール

MS : $m/z = 287$ (M+1)

10 実施例 554

3- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] プロパン-1-オール

MS : $m/z = 301$ (M+1)

実施例 555

15 N- [8- (2-メトキシエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 301$ (M+1)

実施例 556

N- [8- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 341$ (M+1)

実施例 557

3- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] プロパニトリル

25 MS : $m/z = 296$ (M+1)

実施例 558

2- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] アセトアミド

MS : $m/z = 300$ (M+1)

実施例 5 5 9

N- (8-エチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 271 (M+1)

5 実施例 5 6 0

N- (8-アリル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 283 (M+1)

実施例 5 6 1

- 10 N- (8-ブト-3-エニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 297 (M+1)

実施例 5 6 2

N- [8- (3-メチルブト-2-エニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

- 15

MS : m/z = 311 (M+1)

実施例 5 6 3

N- [8- (シクロプロピルメチル) 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

- 20 MS : m/z = 297 (M+1)

実施例 5 6 4

1- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] プロパン-2-オール

MS : m/z = 301 (M+1)

- 25 実施例 5 6 5

[3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] アセトニトリル

MS : m/z = 282 (M+1)

実施例 5 6 6

4- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] ブタンニトリル

MS : $m/z = 310$ (M+1)

実施例 567

- 5 N- [8- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 325$ (M+1)

実施例 568

N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1

- 10 H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 525 で得た N- (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (73mg, 0.301mmol) のジクロロメタン (1ml) 懸濁液にベンズアルデヒド (37 μ l, 0.364

mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (127mg, 0.599

- 15 mmol) を加え室温で25時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。冷メタノールにて洗浄し、ろ取する事により、N- (8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (52mg, 52%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.68 (2H, m), 2.01 (6H, m), 3.06 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.21 (1H, br), 6.47 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.18-7.40 (6H, m), 7.73 (1H, s), 12.55 (1H, s).

- 25 実施例 568 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 569 ~ 実施例 572 の化合物を合成した。

実施例 569

N- (8-シクロブチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 297$ ($M+1$)

実施例 570

N-(8-シクロペンチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

5 MS : $m/z = 311$ ($M+1$)

実施例 571

N-(8-シクロヘキシル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 325$ ($M+1$)

10 実施例 572

N-(8-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン

MS : $m/z = 327$ ($M+1$)

実施例 573

15 2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル]-2-オキソエタノールの合成

実施例 525 で得た N-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン (100 mg, 0.413 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液にヒドロキシ酢酸 (32 mg, 0.42 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (76 mg, 0.496 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (95 mg, 0.496 mmol) を順次加えて室温で 23 時間攪拌した。飽和重曹水に反応液を注ぎ反応を停止し、酢酸エチルで 2 回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し粗生成物を得た。分取薄層クロマトグラフィー (200 x 200 x 0.5 mm 4 枚、クロロホルム/メタノール = 15/1 で展開) にて精製し、2-[3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル]-2-オキソエタノール (13 mg, 11%) を得た。

MS : $m/z = 301$ ($M+1$)

実施例 573 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 574～実施例 575 の化合物を合成した。

実施例 574

N- [8- (2-メトキシアセチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト
5 -3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

MS : m/z = 315 (M+1)

実施例 575

N- [8- (2-フェノキシアセチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オク
ト-3-イル] -1H-インダゾール-5-アミン

10 MS : m/z = 377 (M+1)

実施例 576

N- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イル) -1H-インダゾ
ール-5-アミン・二塩酸塩の合成

実施例 536 で得た N- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イ
15 ル) -1H-インダゾール-5-アミン (178mg, 0.73mmol) のメ
タノール (5ml) 溶液に 1N-塩酸/ジエチルエーテル (3ml) 加えて室温
で 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル (15ml) を加えた後、生じた固体をろ
取し、ジエチルエーテル洗浄、乾燥することにより、N- (1-アザビシクロ
[2. 2. 2] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸
20 塩 (210mg, 91%) を得た。

融点 : 184~188℃

実施例 576 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 577 の化合物
を合成した。ただし、実施例 553 で得た 2- [3- (1H-インダゾール-5
-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル] エタノ
25 ルを原料に用いた。

実施例 577

2- [3- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -8-アザビシクロ [3.
2. 1] オクト-8-イル] エタノール・二塩酸塩

融点 : 154~157℃

実施例 576 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 578 の化合物を合成した。ただし、実施例 547 で得た N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

5 実施例 578

N- (8-プロピル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) -1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

融点: 198~203℃

実施例 372 (b)、実施例 377 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す

- 10 実施例 579~580 の化合物を合成した。ただし、実施例 469 で得た 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 579

5- (4-アゼパニルオキシ) -4-メトキシ-1H-インダゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 57 (1H, m), 1. 83-2.

- 15 02 (5H, m), 2. 85-3. 00 (3H, m), 3. 14 (1H, m), 4. 04 (3H, s), 4. 33 (1H, m), 7. 10 (2H, s), 8. 15 (1H, s), 13. 00 (1H, br s).

実施例 580

4-メトキシ-5- (4-ピペリジニルオキシ) -1H-インダゾール・一塩酸

- 20 塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 85 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 3. 03 (2H, m), 3. 24 (2H, m), 4. 08 (3H, s), 4. 33 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 14 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 19 (1H, s),

- 25 8. 82 (2H, br s).

実施例 372 (b)、実施例 377、実施例 327 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 581 の化合物を合成した。ただし、実施例 469 で得た 4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 581

4-メトキシ-5-(3-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール・塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.64 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.98 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.12 (3H, s), 4.30 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 9.02 (1H, br s).

実施例385の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例582～実施例583の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例582

trans-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.11 (1H, m), 1.30-1.56 (5H, m), 1.65 (3H, m), 1.96 (1H, m), 3.04 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.46 (1H, m), 7.09 (2H, s), 8.10 (1H, s), 12.95 (1H, br s).

実施例583

cis-3-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサミン

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.89 (1H, m), 1.04-1.23 (3H, m), 1.45 (2H, br s), 1.68 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.08 (2H, s), 8.11 (1H, s), 12.96 (1H, br s).

実施例385、実施例327の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例584～実施例585の化合物を合成した。ただし、実施例469で得た4-メトキシ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 584

trans-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30-1.53 (4H, m), 1.94-2.06 (4H, m), 3.04 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.04 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (3H, br s), 8.13 (1H, s).

実施例 585

10 cis-4-[(4-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・一塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.55 (2H, m), 1.76-1.84 (4H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 3.07 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.30 (1H, m), 7.11 (2H, s), 7.92 (3H, br s), 8.15 (1H, s).

実施例 365、実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 586～実施例 588 の化合物を合成した。ただし、実施例 474 で得た 4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例 586

20 trans-4-{ [4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン

MS: $m/z=300$ ($M+1$)

実施例 587

25 cis-3-{ [4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン

MS: $m/z=300$ ($M+1$)

実施例 588

cis-4-{ [4-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン

MS : $m/z = 300$ ($M+1$)

実施例 589

5- (アゼパン-3-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾールの合成

(a) エチル 5- [ベンジル (2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ]

5 ペンタノエートの合成

窒素雰囲気下、室温においてN-ベンジルグリシン エチルエステル (2.0 g, 0.0103 mol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.73 ml, 0.01243 mol)、5-ブromo吉草酸 エチルエステル (1.72 ml, 0.0109 mol) を加え60℃に加温、1時間後還流

- 10 した。9時間後、減圧濃縮し得られた残渣を水 (200 ml)、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、エチル 5- [ベンジル (2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ] ペンタノエート (1.2473 g, 37%) を得た。

- 15 (b) エチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-2-カルボキシレートおよび エチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-4-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、室温においてトルエン (100 ml) に21% w t. ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (1.23 ml, 3.31 mmol) を加え、デ

- 20 イーン・スタークトラップを用いて還流した。これにエチル 5- [ベンジル (2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ] ペンタノエート (965.9 mg, 3.01 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液を1.5時間かけて滴下した。3時間後、21% w t. ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (1.23 ml, 3.31 mmol) を追加した。さらに1時間後、トルエン (30 ml) を加熱
- 25 留去した。5時間後、反応溶液を水 (200 ml) 注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、エチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-4-カルボキシレート (158.5 mg, 19%)、およびエチル 1-ベンジル-3-オ

キゾアゼパン-2-カルボキシレート (213.8 mg, 含量=約75%) を得た。

(c) 1-ベンジルアゼパン-3-オンの合成

- 窒素雰囲気下、室温においてエチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-4-カルボキシレート (150 mg, 0.545 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液に、75%-硫酸水溶液 (2 ml) を加え、120℃に昇温した。3時間後、反応終了を確認し降温した。また窒素雰囲気下、室温においてエチル 1-ベンジル-3-オキソアゼパン-2-カルボキシレートの混合物 (200 mg, 含量=約75%) のエタノール (1 ml) 溶液に、75%-硫酸水溶液 (2 ml) を加え、120℃に昇温した。12時間後、反応終了を確認し降温し、先の反応溶液と合わせて氷に注ぎ、2M-水酸化ナトリウム水溶液で pH=8 とした。これを、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、1-ベンジルアゼパン-3-オン (118.1 mg, 53%) を得た。

(d) 1-ベンジルアゼパン-3-オール合成

- 窒素雰囲気下、0℃において1-ベンジルアゼパン-3-オン (15 mg, 0.0738 mmol) のジエチルエーテル (1 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (1.4 mg, 0.0369 mmol) を加え、室温に昇温した。30分後、反応溶液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加えた。これをセライトろ過し、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノールで溶出) で精製、1-ベンジルアゼパン-3-オール (16.2 mg, 100%) を得た。

- (e) tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、室温において1-ベンジルアゼパン-3-オール (1.072 g, 5.22 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液に、10%-Pd/C 50% wet (500 mg)、ギ酸アンモニウム (2.0 g) を加え、還流した。1時間後、反応溶液をセライトろ過し得られたろ液を減圧濃縮した。これを減圧

乾燥し得られた残渣のジクロロメタン (25 ml) 溶液に、0℃にてジ-tert-ブチルジカルボネート (1.32 ml, 5.74 mmol) を加え、30分後室温に昇温した。2.5時間後、水 (100 ml) に移しクロロホルム (50 ml × 2) で抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (946.7 mg, 84%) を得た。

(f) 5- (アゼパン-3-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾールの合成

- 10 窒素雰囲気下、0℃において実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (69 mg, 0.466 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (146 mg, 0.559 mmol)、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.466 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (101
- 15 μ l, 0.512 mmol) を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得ら
- 20 れたオイルをメタノール (2 ml) に溶解し、4N-塩酸-ジオキサン (2 ml) を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、2M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し pH = 1.0 とした。これを減圧濃縮し得られた残渣を再びメタノール (5 ml) に溶解し、シリカゲル (1 g) を加え減圧濃縮後乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25 (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、5- (アゼパン-3-イルオキシ) -4-メチル-1H-インダゾール (45.1 mg, 39%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3220, 2941, 1512, 1217, 715.

実施例590

trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-
 イル) オキシ] シクロヘキサナミンの合成

(a) cis-3-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキサノール・塩酸塩の合
 5 成

3-アジド-4, 4-ジメチルシクロヘキサノン (700mg, 4.2
 mmol) のメタノール (10ml) に水素化ホウ素ナトリウム (4.2
 mmol, 160mg) を室温にて少量ずつ添加し、そのまま20分攪拌した。
 反応液を酢酸エチル (100ml) にて希釈し、飽和食塩水 (100ml x 2)
 10 にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて有機層を脱水乾燥し不溶物をろ去した
 後、ろ液を全量約10mlまで減圧下濃縮した。メタノール (30ml) で希釈
 した後、10%パラジウム炭素 (50%wet, 200mg) を添加し水素雰
 囲気下にて室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過した後、ろ液を減圧下
 濃縮し得られた残渣を1N-HCl エーテル溶液にて塩酸塩化することにより、
 15 cis-3-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (720
 mg, 95%, 約15%のtrans異性体を伴う) を白色粉末として得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.85 (3H, s), 0.98
 (3H, s), 1.05-1.80 (5H, m), 1.90-2.00 (1
 H, m), 2.79 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.80 (1
 20 H, brs), 7.99 (3H, m) .

(b) cis-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル) -1
 H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

cis-3-アミノ-4, 4-ジメチルシクロヘキサノール・塩酸塩 (500
 mg, 2.8mmol) の水 (10ml) 溶液にアセトニトリル (5ml)、
 25 炭酸カリウム (3.1mmol, 423mg) およびN-カルボエトキシフタル
 イミド (3.1mmol, 670mg) を添加しそのまま2時間攪拌した。析出
 した結晶をろ取した後、クロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶すること
 によりcis-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル) -1H
 -イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (400mg, 53%, 約10%の

trans 異性体を伴う) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.90 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.30-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.84 (1H, q, J=12.5 Hz), 3.69 (1H, 5 m), 4.04 (1H, dd, J=3.1, 13.0 Hz), 7.65-7.90 (4H, m) .

(c) trans-2- {2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 10 実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (500 mg, 1.83 mmol) のトルエン (8 ml) 溶液に、室温にて cis-2- (5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (400 mg, 1.5 mmol) 、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (494 mg, 2.1 mmol) を添加し、100℃に
15 昇温した。7時間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムに溶解し、1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。再び、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、trans-2- {2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1H-インダ
20 ゴール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (360 mg, 61%, 約10%の cis 体を伴う) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.00 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.35-1.50 (1H, m), 1.70-2.20 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.05 (1H, dt, J=2.6, 13.5 Hz),
25 4.65-4.78 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.76-7.85 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=1.1 Hz), 10.04 (1H, brs) .

(d) trans-2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1H-インダゾール

ルー5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

- trans-2- {2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンに、室温にて30%-メチルアミン/エタノール (10 ml) を加え、8時間還流した。反応溶液を室温で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム/メタノール/ (1%-アンモニア水溶液) = 20/1 で溶出) で精製し、trans-2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン (143 mg, 60%, 約10%のcis体を伴う) を得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.79 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.10-1.90 (6H, m), 2.39 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J=4.1, 10.4 Hz), 4.49 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=0.9 Hz), 12.85 (1H, br s) .

実施例591

cis-2, 2-ジメチル-5- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

- (a) trans-3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート

- 実施例590にて得られたcis-2- (5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (500 mg, 1.83 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、3℃にて4-ニトロ安息香酸 (321 mg, 1.05 mmol) 、トリフェニルホスフィン (576 mg, 2.20 mmol) 、40%-ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 (1.00 ml, 2.20 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、trans-3- (1, 3-ジオ

キソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (509mg, 66%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.90 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.30-2.00 (6H, m), 2.85 (1H, q, J=13.4Hz), 3.69 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J=3.5, 13.4Hz), 7.66-7.75 (2H, m), 7.78-7.87 (2H, m).

(b) trans-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンの合成

trans-3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキシル 4-ニトロベンゾエート (420mg, 1.00mmol) のメタノール (10ml) とテトラヒドロフラン (10ml) の混合懸濁液に、3℃にて28%-ナトリウムメトキシド (0.24ml, 1.00mmol) を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて35分間攪拌した。反応液に0.5M-硫酸水素カリウム水溶液を加え、pH=4とした後に、溶媒を減圧留去した。残渣を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、

trans-2-(5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (231mg, 85%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.93 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.25-1.40 (2H, m), 1.55-2.00 (4H, m), 3.04 (1H, dt, J=2.9, 13.7Hz), 4.31 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J=3.5, 13.4Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.76-7.87 (2H, m).

(c) cis-2-{2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル}-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン

実施例590 (c) の方法に準じて反応を行ない合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 0.92 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.20-2.20 (5H, m), 2.51 (3H, s), 3.04 (1H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.76-7.85 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=0.9 Hz).

(d) trans-2, 2-ジメチル-5-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例590 (d) の方法に準じて反応を行ない合成した。

10 融点: 170~171℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 0.79 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.00-1.60 (6H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.30 (1H, dd, J=3.7, 11.9 Hz), 2.37 (3H, s), 3.98 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=0.6 Hz), 12.87 (1H, brs).

実施例592

1- {4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン・塩酸塩の合成

20 (a) 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサノールカルボン酸メチルの合成

4-ヒドロキシシクロヘキサノールカルボン酸メチル (cis/trans 混合物、5.00 g, 31.6 mmol) とイミダゾール (4.30 g, 63.2 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (5.72 g, 37.9 mmol) を室温で加えてその温度で5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル/トルエン=1/1 溶液と水を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサノールカルボン酸メチルを得た (8.66 g, 100%)。

(b) (4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メタノールの合成

4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキサノール
5 5ml) に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (696mg, 18.4
mmol) を加えた。室温まで昇温させた後、一晚攪拌を行った。反応終了後、
水、15%水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した。生じた固体を濾過にて除き、
減圧下留去することにより粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサノール/酢酸エチル=1:1) にて精製し、(4- { [tert-ブチル
10 (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) メタノール (2.08g, 93
%) を得た。

(c) 2- [(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロ
ロヘキシル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオンの合
成

15 (4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキシル)
メタノール (1.00g, 4.09mmol)、トリフェニルホスフィン (1.
18g, 4.50mmol) およびフタルイミド (722mg, 4.91
mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を室温で30分攪拌した。
その反応液にジアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液, 2.20g,
20 4.91mmol) をゆっくりと加え、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留
去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノール/酢酸エチル=4:1) に
て精製し、2- [(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シ
クロヘキシル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン
(1.60g, 100%) を得た。

25 (d) 2- [(4- (ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] -1H-イソインダ
ゾール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

2- [(4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロヘキ
シル) メチル] -1H-イソインダゾール-1, 3 (2H) -ジオン (1.60
g, 4.09mmol) のテトラヒドロフラン/水 (1:1, 10ml) 溶液

にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/5%食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1-1:1) にて精製し、2-[4-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン (0.70g, 61%) を得た。

(e) 2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチル) -1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンの合成

- 10 2-[4-(ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン (358mg, 1.38mmol) のトルエン溶液 (10ml) に、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (500mg, 2.07mmol)、実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オール (306mg, 2.07mmol) を室温で加えた後、2時間加熱還流した。
- 15 室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムと5%水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチル) -1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオンの粗生成物 (1.43g) を得た。

- 20 (f) 1-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミンの合成

2-({4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチル) -1H-イソインダゾール-1,3(2H)-ジオン (358mg, 1.38mmol) に30%メチルアミン-エタノール溶液 (10g) を室温で加えた後、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10:1:1) にて精製し、1-{4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン (150mg, 42%) を得た。

(g) 1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン・塩酸塩の合成

1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン (150 mg, 0.578 mmol) のメタノール

- 5 (2 ml) 溶液に 1N-塩酸-ジエチルエーテル溶液 (0.70 ml, 0.70 mmol) を室温に加えてその温度で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、イソプロピルアルコール-ジイソプロピルエーテルにて固化させた後、ろ過、乾燥することにより、1- {4- [(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} -メタンアミン・塩酸塩 (148 mg, 87%)
- 10 を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2927, 1508, 1267, 1227, 1084, 945.

実施例 593

cis-4- [(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

(a) cis-4- [(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミンの合成

- 窒素雰囲気下、0°Cにおいて実施例 468 で得た 4-クロロ-1H-インダゾール-5-オール (150 mg, 0.890 mmol) のテトラヒドロフラン
- 20 (6 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (280 mg, 1.07 mmol)、実施例 323 (a) で得た trans-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (218 mg, 0.890 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (193 μl , 0.979 mmol) を加えた。30 分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム (20 ml) で希釈、これを 1M-水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) で洗浄した。水層をクロロホルム (10 ml) で再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得られたオイルに 30%-メチルアミン-エタノール溶液を加

え、還流した。4時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール→クロロホルム／メタノール（1％－アンモニア水）で溶出）で精製し、cis-4-〔（4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサミン（83.6mg, 35%）を得た。

(b) cis-4-〔（4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサミン・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、室温においてcis-4-〔（4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサミン（54.2mg, 0.204mmol）のアセトニトリル（4ml）懸濁液に、メタノール（1滴）を加え溶解し、1M-塩酸－ジエチルエーテル（224μl, 0.224mmol）を滴下した。1時間後、反応懸濁液にジエチルエーテル（10ml）を加え、濾過後減圧乾燥しcis-4-〔（4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル）オキシ〕シクロヘキサミン・塩酸塩（57.8mg, 94%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 1504, 1240, 939, 796.

実施例594

5-（アゼピン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1H-インダゾールの合成

窒素雰囲気下、0℃において実施例468で得た4-クロロ-1H-インダゾール-5-オール（150mg, 0.890mmol）のテトラヒドロフラン（6ml）溶液に、トリフェニルフォスフィン（280mg, 1.07mmol）、実施例322（c）で得たtert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート（192mg, 0.890mmol）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（193μl, 0.979mmol）を加えた。30分後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム（20ml）で希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液（10ml）で洗浄した。水層をクロロホルム（10ml）で再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノール／酢酸エチルで溶出）で精製した。室温にて得

られたオイルをメタノール（3 ml）に溶解し、4 N-塩酸-ジオキサン（3 ml）を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣をメタノール（5 ml）に溶解し、2 M-水酸化ナトリウム水溶液を滴下し pH=1.0 とした。これを減圧濃縮し得られた残渣を再びメタノール（5 ml）に溶解し、シリカゲル（1 g）
 5 を加え減圧濃縮後乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール（1%-アンモニア水）で溶出）で精製し、5-（アゼピン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾール（128.1 mg, 54%）を得た。

IR (neat) cm^{-1} : 3081, 2923, 1497, 1184, 7
 10 29.

実施例 594 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 595 の化合物を合成した。ただし、出発原料に tert-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを用いた。

実施例 595

15 5-（ピペリジン-3-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾールの合成
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.06 (1H, m), 3.24 (1H, m), 4.40 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$),
 20 8.05 (1H, s), 13.37 (1H, s).

実施例 596

5-（ピペリジン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾール・塩酸塩の合成

窒素雰囲気下、0℃において実施例 468 で得た 4-クロロ-1 H-インダゾール-5-オール（150 mg, 0.890 mmol）のテトラヒドロフラン（6 ml）溶液に、トリフェニルフォスフィン（280 mg, 1.07 mmol）、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（179 mg, 0.890 mmol）、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（193 μl , 0.979 mmol）を加えた。30分後、室温に昇温し終

夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1 M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製した。

- 5 室温にて得られたオイルをメタノール（3 ml）に溶解し、4 N-塩酸-ジオキサン（3 ml）を加えた。1時間後、減圧濃縮後得られた残渣を酢酸エチルでリバルブ洗浄し、5-（ピペリジン-4-イルオキシ）-4-クロロ-1 H-インダゾール 塩酸塩（219.7 mg, 86%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.93 (2H, m), 2.05
10 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.24 (2H, m), 4.61
(1H, m), 7.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.49 (1H,
dd, J=9.0, 1.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=1.0 Hz),
8.99 (2H, br s.) .

- 実施例589の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例597の化合物
15 を合成した。ただし、出発原料に実施例469で得た4-メトキシ-1 H-イン
ダゾール-5-オールを用いた。

実施例597

5-（アゼパシン-3-イルオキシ）-4-メトキシ-1 H-インダゾール

IR (neat) cm⁻¹ ; 3174, 2929, 1510, 1230, 9
20 28, 723.

実施例598

4-ブロモ-1 H-インダゾール-5-オールの合成

参考例4で得た1 H-インダゾール-5-オール（800 mg, 5.96
mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に、室温にてN-ブロモコハ
25 ク酸イミド（1.06 g, 5.96 mmol）を加えた。室温にて14時間保温
攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し4-ブロモ-1 H-インダゾール-5
-オール（1.15 g, 91%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 7.37 (1H, d, J=0.92

H z), 7.40 (1H, d, $J=0.92$ Hz), 7.82 (1H, s),
9.77 (1H, br s), 13.12 (1H, br s).

- 実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例599の化合物
を合成した。ただし実施例598で得た4-ブromo-1H-インダゾール-5-
5 オールを原料に用いた。

実施例599

5- (アゼパシー4-イルオキシ) -4-ブromo-1H-インダゾール

MS: $m/z = 310$ ($M+1$)

- 実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例600~実施例
10 603の化合物を合成した。ただし実施例598で得た4-ブromo-1H-イン
ダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例600

trans-3- [(4-ブromo-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シ
クロヘキサミン

- 15 MS: $m/z = 310$ ($M+1$)

実施例601

cis-3- [(4-ブromo-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロ
ヘキサミン

MS: $m/z = 310$ ($M+1$)

- 20 実施例602

trans-4- [(4-ブromo-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]
シクロヘキサミン

MS: $m/z = 310$ ($M+1$)

実施例603

- 25 cis-4- [(4-ブromo-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シク
ロヘキサミン

MS: $m/z = 310$ ($M+1$)

実施例604

4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェノールの合成
85% ニトロニウム・テトラフルオロボレート (9.50 g, 60.8 mmol) のジクロロメタン (150 ml) 懸濁溶液に、氷冷下、6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (9.00 g, 56.1 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液を0~5℃で滴下した。室温まで昇温して2時間保温攪拌した。氷水に注入した後、クロロホルムで分配抽出し、有機相を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。トルエン (57 ml) に80℃まで加温して溶かし、60℃まで放冷、保温しヘキサン (171 ml) を滴下し室温まで放冷しさらに氷冷保温後、生じた結晶を濾取、乾燥し、6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェノール (7.05 g, 61%) を得た。

(b) 4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェノールの合成
6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェノール (4.11 g, 19.9 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に10%-パラジウム/カーボン (50%含水物, 410 mg) と硝酸アンモニウム (15.1 g, 240 mmol) を添加し、加熱還流下3時間保温攪拌した。セライトろ過した後、減圧濃縮して粗生成物を得た。水と酢酸エチルで分配し (水層は5%重炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 6~7に調整し再抽出)、有機相を5%食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (2.89 g, 100%) を得た。

(c) 4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテートの合成
4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェノール (2.80 g, 19.1 mmol) とピリジン (3.53 ml, 43.6 mmol) の酢酸エチル (60 ml) 溶液に無水酢酸 (4.49 ml, 47.6 mmol) を室温で滴下した後、徐々に65℃まで昇温して45分間保温攪拌した。生成した反応液を室温まで冷却後、水と酢酸エチルで分配したが不溶分があり、これは濾取、乾燥して4-(アセチルアミノ)-2-フルオロ-3-メチルフェニルアセテート (679 mg, 15%) を得た。濾液を濃縮後クロロホルムで抽出して粗生成物を得、こ

れを酢酸エチル（8 ml）－ヘキサン（24 ml）でリバルブ洗浄して濾取、乾燥し4－（アセチルアミノ）－2－フルオロ－3－メチルフェニルアセテート（3.54 g, 79%）を得た。

- (d) 1－アセチル－4－フルオロ－1H－インダゾール－5－イルアセテートの合成

- 4－（アセチルアミノ）－2－フルオロ－3－メチルフェニルアセテート（2.25 g, 9.99 mmol）の酢酸エチル（30 ml）溶液に無水酢酸（2.83 ml, 30.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムブロマイド（161 mg, 0.500 mmol）、酢酸カリウム（1.96 g, 20.0 mmol）、亜硝酸イソアミル（1.75 ml, 13.0 mmol）を順に室温で加え徐々に加熱還流するまで昇温して11時間保温撹拌した。冷却後、水と酢酸エチルで分配抽出し、有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルで溶出）で精製し1－アセチル－4－フルオロ－1H－インダゾール－5－イルアセテート（1.00 g, 38%）を得た。

- (e) 4－フルオロ－1H－インダゾール－5－オール合成
- 1－アセチル－4－フルオロ－1H－インダゾール－5－イルアセテート（995 mg, 3.78 mmol）のメタノール（5 ml）－テトラヒドロフラン（5 ml）溶液に6N水酸化ナトリウム水溶液（5 ml, 30 mmol）を室温で滴下し、さらに室温で3.5時間保温撹拌した。生成した反応液に1N塩酸水溶液（約25 ml）を滴下してpH 5～6にし、酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチルで溶出）で精製し4－フルオロ－1H－インダゾール－5－オール（219 mg, 38%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.05 (1H, t-like, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, s), 9.29 (1H, s), 13.07 (1H, br s).

実施例407の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例605の化合物

を合成した。ただし実施例604で得た4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例605

5- (アゼパシ-4-イルオキシ)-4-フルオロ-1H-インダゾール

5 MS: $m/z = 250$ ($M+1$)

実施例470の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例606の化合物を合成した。ただし実施例604で得た4-フルオロ-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

実施例606

10 cis-3- [(4-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン

MS: $m/z = 250$ ($M+1$)

実施例607

4- (メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールの合成

15 (a) 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

実施例598で得た4-ブロモ-1H-インダゾール-5-オール (13.08 g, 61.4 mmol) のジクロロメタン (200 ml) 溶液に3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (16.8 ml, 184 mmol)、p-トルエンスルホン

20 酸ピリジニウム塩 (4.64 g, 18.4 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてクロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1~5/1) で精製することにより4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (18.14 g, 77%) を得た。

(b) 4- (メチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒド

- ロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (0.100g, 0.26mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液にナトリウムチオメトキシド (0.0265g, 0.38mmol) を加え、70℃に加熱して11時間攪拌した。反応溶液を水に加えてトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより4-(メチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (0.0737g, 80%) を得た。
- 10 (c) 4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールの合成
4-(メチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (0.0730g, 0.21mmol) のジクロロメタン (1ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1ml) を加え、1時間攪拌した。反応溶液を水に加えて酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルで晶析した後乾固することにより4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール (0.0481g, >99%) を得た。
- 融点: 126~128℃

20 実施例608

5-(アゼパン-4-イルオキシ)-4-(メチルチオ)-1H-インダゾール・一塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}アゼパン-1-カルボキシレート

- 25 実施例607で得た4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-オール (0.0377g, 0.21mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に実施例322(c)で得たtert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (0.0504g, 0.23mmol)、トリフェニルホスフィン (0.0723g, 0.28mmol) を加えて氷冷し、アゾジカルボン酸

ジイソプロピル (0.0557 g, 0.28 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下した後、徐々に室温として終夜攪拌した。反応溶液を濃縮してクロロホルムで希釈し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで二回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲル
 5 クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1~3/2) で精製することにより tert-ブチル 4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート (0.0318 g, 40%) を得た。

(b) 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルチオ) -1H-イン
 10 ダゾールの合成

実施例377の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(c) 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルチオ) -1H-イン
 15 ダゾール・一塩酸塩の合成

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルチオ) -1H-インダゾールを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 2769, 1255, 1245, 1087, 9
 20 58.

実施例609

5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルスルホニル) -1H-インダ
 ゾール・一塩酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダ
 25 ゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレートの合成

実施例608(a) で得た tert-ブチル 4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート (0.0212 g, 0.056 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液を氷冷し、m-クロロ過安息香酸 (0.0221 g, 0.13 mmol) を加えた後徐々に室

温として終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてクロロホルムで三回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィ（クロロホルム／メタノール＝30／1）で精製することにより *tert*-ブチル 4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレート (0.0199 g, 86%) を得た。

(b) 5- (アゼパン-4-イルオキシ) -4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール・一塩酸塩の合成

実施例377、実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、*tert*-ブチル 4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

融点：185～187℃

実施例610

2- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (0.247 g, 0.92 mmol) のトルエン (6 ml) 溶液に実施例607で得た 4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-オール (0.166 g, 0.92 mmol)、実施例323 (a) で得た *trans*-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.151 g, 0.61 mmol) を加え、100℃に加熱して7時間攪拌した。反応溶液を濃縮してクロロホルムで希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで三回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキササン／酢酸エチル＝2／1～1／1）で精製することにより 2- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.144 g : 58%) を得た。

融点：211～212℃

実施例611

cis-4- { [4- (メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

- 5 (a) cis-4- { [4- (メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例610で得た2- (cis-4- { [4- (メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3

- 10 (2H) -ジオンを原料に用いた。

(b) cis-4- { [4- (メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミン・一塩酸塩の合成

実施例327の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、cis-4- { [4- (メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

- 15

融点：199～201℃

実施例612

cis-4- { [4- (メチルスルホニル) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキサンアミンの合成

- 20 (a) 2- (cis-4- { [4- (メチルスルホニル) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンおよび2- (cis-4- { [4- (メチルスルフィニル) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 25 実施例609 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例610で得た2- (cis-4- { [4- (メチルチオ) - 1H-インダゾール-5-イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

(b) cis-4- { [4- (メチルスルホニル) - 1H-インダゾール-5

—イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

- 実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
2- (cis-4- { [4- (メチルスルホニル) -1H-インダゾール-5-
イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジ
15 オンを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 1300, 1228, 1128, 978, 931.

実施例 613

- cis-4- { [4- (メチルスルフィニル) -1H-インダゾール-5-
10 イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
実施例 612 (a) で得た 2- (cis-4- { [4- (メチルスルフィニル)
-1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソイン
ドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

- 15 IR (neat) cm^{-1} ; 3168, 1284, 1228, 1018, 931.

実施例 614

2- (cis-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル]
オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの

- 20 合成

実施例 608 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。
ただし、実施例 385 (b) で得た trans-2- (3-ヒドロキシシクロヘ
キシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 156 ~ 157°C

- 25 実施例 615

cis-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキ
シ} シクロヘキサミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
実施例 614 で得た 2- (cis-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダ

ゾール-5-イル] オキシ] シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 140°C

実施例 616

- 5 trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ] シクロヘキサミンの合成

(a) 2- (trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ] シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

- 10 実施例 610 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 323 (c) で得た cis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

(b) trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ] シクロヘキサミンの合成

- 15 実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、2- (trans-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ] シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 138~140°C

- 20 実施例 617

2- (trans-3- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ] シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例 610 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例 326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 3172, 1697, 1232, 1134, 945.

実施例 618

t r a n s - 3 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

- 実施例 3 8 1 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
 実施例 6 1 7 で得た 2 - (t r a n s - 3 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1 ,
 3 (2 H) - ジオンを原料に用いた。

融点 : 1 1 2 ~ 1 1 3 ° C

実施例 6 1 9

- c i s - N , N - ジメチル - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例 1 4 0 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
 実施例 6 1 1 (a) で得た c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点 : 1 5 7 ~ 1 5 9 ° C

- 15 実施例 6 2 0

t r a n s - N , N - ジメチル - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

- 実施例 1 4 0 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、
 実施例 6 1 6 で得た t r a n s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点 : 1 3 9 ~ 1 4 0 ° C

- 実施例 3 9 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 2 1 ~ 実施例 6 2 2 の化合物を合成した。ただし、実施例 6 1 1 (a) で得た c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

実施例 6 2 1

N - (c i s - 4 - { [4 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミド

融点 : 1 5 5 ~ 1 5 6 ° C

実施例 622

N- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) ベンズアミド

融点: 146~148℃

5 実施例 623

cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミンの合成

- 10 実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 621 で得た N- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドを原料に用いた。

(b) cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

- 15 実施例 327 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサミンを原料に用いた。

融点: 178~179℃

実施例 624

- 20 cis-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

(a) cis-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

実施例 399 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例 622 で得た N- (cis-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) ベンズアミドを原料に用いた。

(b) cis-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

実施例 327 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

c i s-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

融点: 232℃ (分解)

実施例625

- 5 N- (t r a n s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドの合成

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例616で得た t r a n s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

- 10 融点: 201~202℃

実施例626

t r a n s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} -N-プロピルシクロヘキサンアミンの合成

実施例399の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 15 実施例625で得たN- (t r a n s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) プロパンアミドを原料に用いた。

融点: 168~169℃

実施例627

- 20 t r a n s-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

(a) N- (t r a n s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) ペンズアミドの合成

実施例391の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

- 25 実施例616で得た t r a n s-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンを原料に用いた。

(b) t r a n s-N-ベンジル-4- { [4- (メチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサンアミンの合成

実施例399の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

N-(trans-4-{[4-(メチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)ベンズアミドを原料に用いた。

融点: 135.5~136℃

実施例628

5 4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 4-(エチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成

実施例607(b)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。

10 だだし、ナトリウムチオエトキシドを原料に用いた。

(b) 4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールの合成

実施例607(c)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、4-(エチルチオ)-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールを原料

15 に用いた。

融点: 116℃

実施例629

2-(cis-4-{[4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-イル]オキシ}シクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの

20 合成

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。だだし、実施例628で得た4-(エチルチオ)-1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.73-1.61 (2H, m), 2.29-2.21 (2H, m), 2.98-2.86 (2H, m), 3.18 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 4.67-4.63 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.74-7.68 (2H, m), 7.87-7.81 (2H, m), 8.2

3 (1H, s) .

実施例 630

c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

- 5 (a) c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 629 で得た 2 - (c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3

- 10 (2H) - ジオンを原料に用いた。

(b) c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサミン・一塩酸塩の合成

実施例 327 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、c i s - 4 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサミンを原料に用いた。

- 15

融点 : 190°C (分解)

実施例 631

c i s - 3 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサミンの合成

- 20 (a) 2 - (c i s - 3 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオンの合成

実施例 610 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 385 (b) で得た t r a n s - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオンと実施例 628 で得た 4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - オールを原料に用いた。

- 25

(b) c i s - 3 - { [4 - (エチルチオ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] オキシ } シクロヘキサミンの合成

実施例 381 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、

2- (cis-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 109.5~110.5℃

5 実施例632

trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

(a) 2- (trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2

10 H) -ジオンの合成

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例323 (c) で得た cis-2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンと実施例628で得た 4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

15 (b) trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、2- (trans-4- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオ

20 ンを原料に用いた。

融点: 157~158℃

実施例633

trans-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

25 (a) 2- (trans-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

実施例610の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例326 (d) で得た cis-2- (3-ヒドロキシシクロヘキシル) -1

H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンと実施例628で得た4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-オールを原料に用いた。

(b) trans-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキサミンの合成

- 5 実施例381の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、2- (trans-3- { [4- (エチルチオ) -1H-インダゾール-5-イル] オキシ} シクロヘキシル) -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを原料に用いた。

融点: 111~112℃

10 実施例634

4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成

(a) 1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール-4-オールの合成

- 窒素雰囲気下、-78℃において実施例607で得た4-ブromo-1-テトラ
 15 ヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -1H-インダゾール (6.0g, 0.0157mol) のテトラヒドロフラン (120ml) 溶液に、1.57M-n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (12.00ml, 0.0189mol) を15分かけて滴下した。30分後、トリメトキシボラン (2.65ml, 0.0236mol) のテトラヒドロ
 20 フラン (30ml) 溶液を5分間で滴下し、ゆっくり昇温した。15時間後、酢酸 (1.98ml, 0.0346mol) を加え、15分後0℃において30%一過酸化水素水 (4.46ml, 0.0393mol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を10分間で滴下し、ゆっくり室温まで昇温した。8.5時間後、更に30%一過酸化水素水 (4.72mmol) を追加した。15時間後、
 25 10%一亜硫酸水素ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンでリパルブ洗浄し、1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)

シ) -1H-インダゾール-4-オール (2.9892 g, 42%) を得た。

- (b) 4-プロポキシ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
- 窒素雰囲気下、室温において1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-
 5 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール-4-
 -オール (700 mg, 2.20 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド
 (7 ml) 溶液に、n-プロピルヨウダイド (257 μ l, 2.64 mmol)、
 炭酸セシウム (860 mg, 2.64 mmol) を加えた。2時間後、反応溶液
 を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル
 10 ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、4-プロ
 ポキシ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-
 2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (852.6 mg) を得
 た。

- (c) 4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オールの合成
- 15 窒素雰囲気下、室温において4-プロポキシ-1-テトラヒドロ-2H-ピラ
 ン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-
 インダゾール (852.6 mg) のジクロロメタン (16.5 ml) 溶液に、ト
 リフルオロ酢酸 (5.5 ml) を加えた。2.5時間後、反応溶液を氷に移し水
 酸化ナトリウム水溶液で pH=7 とし、酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮
 20 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
 ルで溶出) で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル/
 ヘキサンでリパルプ洗浄し、4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オール
 (338.2 mg, 80%, 2段階) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3282, 2931, 1305, 1081, 8
 25 00.

実施例 635

4-ニトロ-1H-インダゾール-5-オールの合成

窒素雰囲気下、-35℃において参考例 4 で得た 1H-インダゾール-5-オ
 ール (100 mg, 0.745 mmol) のアセトニトリル (4.0 ml) 懸濁

液に、亜硝酸テトラフルオロボレート (110 mg, 0.783 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を10分間で滴下し、ゆっくり0℃まで昇温した。

2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶

- 5 出) で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をエタノール/ジイソプロピルエーテルでリバルブ洗浄し、4-ニトロ-1H-インダゾール-5-オール (59.8 mg, 45%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 3091, 1629, 1500, 1147, 933, 702.

10 実施例636

cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

(a) cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン

- 15 窒素雰囲気下、0℃において実施例634で得た4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-オール (100 mg, 0.520 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (164 mg, 0.624 mmol)、実施例385 (b) で得たtrans-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (128 mg, 0.520 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (113 μl , 0.572 mmol) を加えた。30分後、室温に昇温し終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得られたオイルに30%-メチルアミン-エタノール溶液を加え、還流した。2時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-3-[(4-プロポキシ-1H-インダゾール-5-イ
- 25

ル) オキシ] シクロヘキサンアミン (82.3 mg, 55%) を得た。

(b) *cis*-3-[(4-プロポキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

- 窒素雰囲気下、室温において *cis*-3-[(4-プロポキシ-1*H*-インダ
 5 ゴール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (82.3 mg, 0.284
 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、1*M*-塩酸-ジエチルエーテル (3
 41 μ l, 0.341 mmol) を滴下した。1 時間後、減圧濃縮し得られた残
 渣を酢酸エチルで晶析、減圧濾過後乾燥し固体をヘキサンでリパルプ洗浄し
cis-3-[(4-プロポキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シ
 10 クロヘキサンアミン・塩酸塩 (76.8 mg, 83%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2939, 1508, 1228, 1147, 939.

- 実施例 636 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 637 の化合物
 を合成した。ただし、出発原料に実施例 323 (a) で得た *trans*-2-
 15 (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1*H*-イソインドール-1, 3 (2*H*) -
 ジオンを用いた。

実施例 637

cis-4-[(4-プロポキシ-1*H*-インダゾール-5-イル) オキシ] シ
 クロヘキサンアミン 塩酸塩の合成

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.01 (3H, t, $J=7.4$
 Hz), 1.60 (2H, m), 1.70-1.86 (6H, m), 1.
 91 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 4.24 (2H, t, $J=$
 6.5 Hz), 4.29 (1H, m), 7.09 (2H, s), 7.90
 (3H, brs), 8.09 (1H, s), 13.00 (1H, brs).

- 25 実施例 634 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 638 の化合物
 を合成した。

実施例 638

4-イソプロポキシ-1*H*-インダゾール-5-オール

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.25 (6H, d, $J=6.2$

Hz), 4.63 (1H, q, $J=6.2, 6.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.49 (1H, s), 12.78 (1H, brs).

実施例639

- 5 cis-N-[4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] メタンスルホンアミドの合成

- 窒素雰囲気下、0℃において実施例410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・塩酸塩 (100mg, 0.355mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、トリエチルアミン (49.5μl, 0.355mmol) 加え、メタンスルフォニルクロリド (28μl, 0.362mmol) のジクロロメタン (2ml) の溶液を滴下した。30分後、室温に昇温しトリエチルアミン (0.355mmol) を追加した。2時間後、更にトリエチルアミン (0.355mmol) およびメタンスルフォニルクロリド (0.355mmol) を追加した。2時間後、反応
- 15 溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-N-[4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル] メタンスルホンアミド (31.7mg, 28%) を得た。

- IR (neat) cm^{-1} ; 3249, 2933, 1508, 1298, 1155, 945.

実施例640

cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミン・塩酸塩の合成

- (a) cis-3-[(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

窒素雰囲気下、室温においての90%-シアノメチレントリ-n-ブチルホスフォラン (155mg, 0.614mmol) のトルエン (4ml) 溶液に、実施例638で得た4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-オール (118mg, 0.614mmol)、実施例385(b)で得た trans-2-(3

- ーヒドロキシシクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) - ジオン (100 mg, 0.408 mmol) を加え、100℃とした。4.5時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルムで希釈、これを1M-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで再抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製した。室温にて得られたオイルに30%-メチルアミン-エタノール溶液を加え、還流した。4時間後、室温で減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、cis-3- [(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (71.0 mg, 60%) を得た。

(b) cis-3- [(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩の合成

- 窒素雰囲気下、室温においてcis-3- [(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン (84.3 mg, 0.284 mmol) のイソプロパノール (2 ml) 溶液に、1M-塩酸-ジエチルエーテル (350 μ l, 0.341 mmol) を滴下した。1時間後、減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで晶析、減圧濾過後乾燥し固体をヘキサンでリパルプ洗浄しcis-3- [(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩 (70.1 mg, 74%) を得た。

IR (neat) cm^{-1} ; 2937, 1508, 1227, 1087, 928.

- 実施例640の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例641の化合物を合成した。ただし、出発原料に実施例323(a) で得たtrans-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) - ジオンを用いた。

実施例641

cis-4- [(4-イソプロポキシ-1H-インダゾール-5-イル) オキシ]

シ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩

IR (neat) cm^{-1} ; 2935, 1506, 1228, 1083, 939.

実施例642

- 5 cis-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール および cis-4-({4-メチル-1H-インダゾール-5-イル} オキシ) シクロヘキシル} アミノ) ブタン-1-オールの合成

- (a) cis-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ピロリジン-2, 5-ジオンの合成

- 窒素雰囲気下、室温においての実施例410で得た cis-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサンアミン・塩酸塩 (282mg, 1.00mmol) のトルエン (6ml) 溶液に、無水コハク酸 (105mg, 1.05mmol)、トリエチルアミン (279 μ l, 2.00mmol) を加え、還流した。5.5時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣の酢酸エチル (4ml) 溶液に、塩化アセチル (214 μ l, 3.00mmol) を加え、100℃とした。固体が析出したためジメチルホルムアミド (2ml) を加えた。2時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラ
- 20 ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ピロリジン-2, 5-ジオン (123.7mg, 33%) を得た。

- (b) cis-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール および cis-4-({4-メチル-1H-インダゾール-5-イル} オキシ) シクロヘキシル} アミノ) ブタン-1-オールの合成

窒素雰囲気下、0℃において cis-1-{4-[(1-アセチル-4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} ピロリジン-2,

- 5-ジオン (500 mg, 0.311 mmol) のメタノール (3 ml)、テトラヒドロフラン (3 ml) 懸濁液に、28%-ナトリウムメトキシド (64 μ l, 0.311 mmol) を加えた。10分後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた
- 5 残渣のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (47 mg, 1.25 mmol) を加え、還流した。4時間後、水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加え、これをセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール→クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、
- 10 *cis*-4-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) オキシ]-1H-インダゾール (59.6 mg, 64%)、*cis*-4-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル アミノ) ブタン-1-オール (15.4 mg, 16%) を得た。
- IR (neat) cm^{-1} ; 3156, 2943, 1514, 1222, 1095, 951.
- 15

実施例 643

4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オール の合成

- (a) 4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾールの合成
- 20 窒素雰囲気下、室温において実施例 607 で得た 4-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール (395 mg, 0.0105 mol) のジオキサラン (80 ml) 溶液に、モルフォリン (1.10 ml, 0.0126 mol)、(オキシジ-2, 1-フェニレン) ビス (ジフェニルホスフィン) (226 mg, 0.420 mmol)、ナトリウム-*t*-ブトキシド (1.41 g, 0.0147 mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム (217 mg, 0.210 mmol) を加え、還流した。2時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣を、水に移し酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ
- 25

ル)で精製し、4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール(2.4267g, 61%)を得た。

(b) 4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オール合成

- 5 窒素雰囲気下、室温において4-モルホリン-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1H-インダゾール(2.4267g, 6.43mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(12.5ml)を加えた。3時間後、反応溶液を氷に移し水酸化ナトリウム水溶液でpH=6とし、ジクロロメタン層を分離、
- 10 次いで水層を酢酸エチルで抽出した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルで溶出)で精製した。これを減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンでリバルブ洗浄し、4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オール(882.4mg, 63%)を得た。
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 3.15 (4H, m), 3.77 (4H, m), 6.95 (1H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, s), 12.79 (1H, s).

実施例640(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例644、

- 20 645の化合物を合成した。ただし、出発原料に実施例643で得た4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

実施例644

cis-4-[(4-モルホリン-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミン

- 25 IR (neat) cm⁻¹; 2941, 1495, 1219, 1113, 937.

実施例645

cis-3-[(4-モルホリン-1H-インダゾール-5-イル)オキシ]シクロヘキサンアミンの合成

IR (neat) cm^{-1} ; 2931, 1506, 1220, 1111, 930.

実施例646

{cis-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン合成

(a) trans-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

窒素雰囲気下、0℃においての水素化リチウムアルミニウム (1.21g, 0.0320mol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に trans-2-シアノヘキサノール (1.0g, 7.99mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下し、還流した。2時間後、反応溶液に水、2M-水酸化ナトリウム水溶液、水の順に加えこれをセライトろ過した。ろ液に1M-塩酸-ジエチルエーテル (9.59ml, 9.59mmol) を加え、減圧濃縮した。室温において濃縮残渣の水溶液 (30ml) に炭酸カリウム (1.99g, 0.0144mol)、エトキシカルボニルフタルイミド (1.93g, 8.79mmol) を加えた。15時間後、反応溶液を水に移し酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、trans-2-[(2-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (1.1736g, 57%) を得た。

(b) {cis-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミンの合成

実施例640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例402で得た4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.24-1.85 (11H, m), 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.70 (2H, m), 4.59 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 12.81 (1H, s).

実施例 647

trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

(a) cis-2-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-1, 3 (2H)-ジオンの合成

窒素雰囲気下、室温においてベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (3.77 g, 7.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、フタル酸モノメチルエステル (1.31 g, 7.31 mmol) と N,N-ジイソプロピルアミン (1.72 ml, 7.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) の溶液を、15 分間で滴下した。40 分後、cis-2-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩 (1.0 g, 6.65 mmol) とトリエチルアミン (1.01 ml, 7.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、先に調整した溶液をゆっくり滴下した。3 時間後、パラートルエンスルホン酸 (35 mg) を加え、還流した。5 時間後、水を加え飽和水酸化ナトリウム水溶液に移し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、cis-2-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-インドール-1, 3 (2H)-ジオン (1.5746 g, 97%) を得た。

(b) trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキサミンの合成

実施例 640 (a) の方法に準じて反応を行なった。ただし、出発原料に実施例 402 で得た 4-メチル-1H-インダゾール-5-オールを用いた。

IR (neat) cm^{-1} ; 3161, 1508, 1219, 1092, 941.

実施例 648

{trans-2-[(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル) オキシ] シクロヘキシル} メチルアミン・塩酸塩の合成